

Síntese de precursores avanzados de novos análogos da 1 α ,25-dihidroxi vitamina D₃ modificados na cadeia lateral

Natália Magalhães

Mestrado em Química

Departamento de Química e Bioquímica

2016

Orientador

Prof. Dr. Enrique Borges, Prof. Auxiliar, Faculdade de Ciências da
Universidade do Porto

Coorientador

Prof. Dr. Antonio Mouriño, Prof. Catedrático, Facultad de Química,
Universidade de Santiago de Compostela





Todas as correções determinadas
pelo júri, e só essas, foram efetuadas.
O Presidente do Júri,

Porto, ____/____/____



Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer ao Prof. Dr. Enrique Borges por me ter recebido no grupo de investigação, por toda a disponibilidade, por toda a ajuda e bom humor que sempre demonstrou.

Ao Prof. Dr. Antonio Mouriño, meu orientador em Santiago de Compostela, por me ter recebido no seu grupo de investigação, por todos os ensinamentos, preocupação e ajuda durante o meu ano em Santiago.

A todo o grupo de investigação da Faculdade de Química da Universidade de Santiago de Compostela, Prof Dr. Miguel Maestro, Rita, Rocio e Sunil por todo o apoio prestado e bom ambiente que proporcionaram. Em especial um grande obrigada à Patri por ser incansável para comigo, por todo o apoio, pela paciência, pelos ensinamentos e por todos os bons momentos que passamos. Ao Xiao agradeço toda a amizade, todo o apoio e por me mostrar alguns dos muitos encantos da Galiza. Ao Sema e ao Alex, por todos os bons momentos passados.

A todo o grupo de investigação do lab 2.24 da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, Ivo, Vânia, Sandra, Carlos. Em especial à Silvia, por todo o apoio que me deu durante todo este ano em Santiago.

A todos os meus colegas de faculdade, por todos os bons momentos que passamos, por todas as metas que superamos juntos. Em especial à Sara, minha grande amiga e companheira nesta companhia que foi Santiago, à Patrícia, Mariana, Teresa e Ana, pela amizade e companheirismo.

Aos meus amigos, por serem a minha segunda família, por estarem sempre comigo e por todas as aventuras e bons momentos.

Aos meus pais, obrigada por sempre acreditarem em mim, apoiarem e incentivarem a ser melhor. Ao meu irmão, por partilhar comigo este “bichinho” pela ciência.

Por fim, ao Tiago, por acreditar sempre mais em mim que eu própria, por todo o apoio incondicional, pela amizade, por tudo... que seja sempre assim.

Resumo

A forma ativa hormonal da vitamina D₃ (1,25D ou calcitriol) é conhecida por regular o metabolismo do cálcio e fósforo, controlar o sistema imunitário, promover a diferenciação celular, inibir a sua proliferação e induzir à apoptose das mesmas. Para além da sua atividade biológica, o seu recetor nuclear, VDR, foi detetado na maioria dos tecidos celulares, incluindo cancerígenos. Por estas razões a 1,25D tem sido apontada como potencial princípio ativo no desenvolvimento de fármacos para combater doenças como a psoríase, hipertiroidismo, cancro e doenças autoimunes.

No entanto, as doses farmacológicas aplicadas para o tratamento das disfunções referidas anteriormente estão ainda muito limitadas pelo potente efeito calcémico, tóxico para o organismo humano, o que limita as aplicações terapêuticas da 1,25D.

Consequentemente, nas últimas décadas, surgiu a necessidade de desenvolver novos análogos da 1,25D com atividade específica ou seletiva, que não apresentem um índice elevado de calcemia de modo a utilizá-los para fins clínicos.

Nos últimos anos sintetizaram-se mais de 3000 análogos da 1,25D. Praticamente modificaram-se todas as posições da 1,25D, sobretudo a cadeia lateral e anel **A**. Em termos de análogos modificados no sistema triénico e no biciclo **CD** estes são mais escassos, devido a dificuldade sintética associada. No entanto, apesar do elevado número de análogos sintetizados até a data, somente 9 têm aplicação clínica, nomeadamente no tratamento de psoríase, osteoporose e hipertiroidismo secundário.

Neste contexto, o presente projeto explorou uma nova metodologia para a obtenção de um precursor do fragmento superior (biciclo **CD** e cadeia lateral) de um novo análogo da 1,25D.

Para tal, em primeiro lugar obteve-se o precursor do sistema *trans*-hidrindânico com a configuração desejada, sendo que se partiu inicialmente de hex-5-in-1-ol comercial. Os passos sintéticos chave utilizados foram a epoxidação assimétrica de Sharpless e reação de Pauson-Khand. Posteriormente procedeu-se à obtenção do sistema *trans*-hidrindânico, via substituição alílica S_N2'-syn assistida por cupratos. Finalmente iniciou-se a construção da cadeia lateral, via reação de Wittig.

Para obter o precursor desejado final ficaram por concretizar alguns passos reacionais, visando a obtenção de um novo análogo da 1,25D.

Palavras chave: Vitamina D, biciclo **CD**, síntese, epoxidação assimétrica de Sharpless, reação de Pauson-Khand, substituição alílica S_N2'-syn, reação de Wittig.

Abstract

The active hormone form of vitamin D₃ (calcitriol or 1,25D) is known to regulate the metabolism of calcium and phosphorus, control the immune system, promote cell differentiation, proliferation inhibition and even induce apoptosis of cells. In addition to its biological activity, its cellular receptor, VDR, was detected in most body tissues, including cancerous ones. For these reasons 1,25D has been appointed as potential active ingredient in the development of drugs to combat diseases such as psoriasis, hyperthyroidism, cancer and autoimmune diseases.

However, the pharmacological doses applied for the treatment of the disorders referred above are still very much limited by the potent calcaemic effect, toxic to the human body, which limits the therapeutic applications of 1,25D.

Consequently, in recent decades, the need to develop new analogues of 1,25D with specific activity or selectivity, which do not have a high index of calcaemia, to use them for clinical purposes has increased.

In recent years there were synthesized more than 3000 analogues of 1,25D. Virtually all positions of 1,25D were modified, particularly the side chain and ring **A**. In terms of analogues modified in the triene system and bicycle **CD** these are scarce due to difficulties associated to the synthesis. However, despite the large number of analogues synthesized to date, only 9 have clinical application in particular in the treatment of psoriasis, osteoporosis and secondary hyperthyroidism.

In this context, the present project has explored a new method for obtaining the upper fragment (**CD** ring and side chain) of a novel analogue of 1,25D.

To this end, we tried to obtain first the precursor of the *trans*-hidrindane system with the desired configuration, starting from the commercial hex-5-yn-1-ol. The key synthetic steps used were the asymmetric Sharpless epoxidation and Pauson-Khand reaction. Subsequently, in order to obtain *trans*-hidrindane system an allylic substitution S_N2' syn assisted by cuprates was preformed. Finally the construction of the side chain was initiated via Wittig reaction.

The synthesis of the desired precursor has not been fully achieved, and few reaction steps are to be achieved in the future.

Keywords: Vitamind D, **CD** ring, synthesis, Sharpless asymmetric epoxidation, Pauson-Khand reaction, allylic displacement S_N2'-syn assisted by cuprates, Wittig reaction

Resumen

La forma hormonal activa de la vitamina D₃ (1,25D o calcitriol) es conocida por regular el metabolismo del calcio y del fósforo, controlar el sistema inmunológico, promover la diferenciación celular, inhibir la proliferación e incluso inducir la apoptosis celular. Además de su actividad biológica, su receptor nuclear, VDR, fue detectado en la mayoría de los tejidos de cuerpo, incluyendo los cancerosos. Por estas razones a 1,25D ha sido considerada como posible principio activo en el desarrollo de fármacos para combatir enfermedades como la psoriasis, hipertiroidismo, cáncer y enfermedades autoinmunes.

Sin embargo, las dosis farmacológicas necesarias para el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente son aún muy limitadas por el alto efecto calcémico, tóxico para el cuerpo humano, que limita las aplicaciones terapéuticas de la 1,25D.

En consecuencia, en las últimas décadas, ha aumentado la necesidad de desarrollar nuevos análogos de la 1,25D con actividad específica o selectiva, que no posean un alto efecto calcémico, para su uso clínico.

Recientemente se han sintetizado más de 3000 análogos de la 1,25D. Prácticamente se modificaron todas las posiciones de la 1,25D, particularmente la cadena lateral y anillo **A**. Los análogos con el bicyclo **CD** modificado o sistema triénico son escasos debido a las dificultades en su síntesis. Sin embargo, a pesar del gran número de análogos sintetizados hasta la fecha, sólo 9 tienen aplicación clínica, en particular para el tratamiento de la psoriasis, osteoporosis y hipertiroidismo secundario.

En este contexto, el presente proyecto ha explorado un nuevo método para la obtención del precursor del fragmento superior (bicyclo **CD** y cadena lateral) de un nuevo análogo de la 1,25D.

Para ello, se trató de obtener inicialmente el precursor del sistema *trans*-hidrindánico con la configuración deseada, a partir del hex-5-in-1-ol comercial. Los pasos clave en la síntesis fueron la epoxidación asimétrica de Sharpless y la reacción de Pauson-Khand. Posteriormente, con el fin de obtener el sistema *trans*-hidrindánico se realizó una sustitución alílica S_N2'-syn asistida por cupratos. Finalmente, se inició la construcción de la cadena lateral mediante reacción de Wittg.

La síntesis del precursor deseado no se ha logrado plenamente, los pasos restantes en la síntesis se realizarán en el futuro, así como la síntesis del precursor del anillo **A** y acoplamiento posterior para lograr el análogo deseado.

Palabras llave: Vitamina D, biciclo **CD**, síntesis, epoxidación asimétrica de Sharpless, reacción de Pauson-Khand, sustitución alílica asistida por cupratos, reacción de Wittig.

Índice geral

AGRADECIMENTOS.....	V
RESUMO	VII
ABSTRACT	VIII
RESUMEN	IX
ÍNDICE GERAL	XI
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	XV
ÍNDICE DE FIGURAS	XVII
ABREVIATURAS.....	XVIII
RELAÇÃO DE COMPOSTOS DESCRITOS	XXI
I. INTRODUÇÃO.....	1
1. INTRODUÇÃO	3
1.1. Descoberta da vitamina D	3
1.2. Nomenclatura e estrutura	4
1.3. Metabolismo da vitamina D	4
1.4. Modo de ação da 1 α ,25-dihidroxitamina D ₃	5
1.4.1. Transporte do calcitriol (DBP)	5
1.4.2. Recetor nuclear do calcitriol, VDR	6
1.4.2.1. Domínio de união ao ADN (DBD)	6
1.4.2.2. Domínio de união à hormona (LBD)	7
1.4.3. Modo de ação genómico.....	8
1.4.4. Modo de ação não genómico.....	9
1.5. Atividade biológica da 1,25D	9
1.6. Aplicações Clínicas	10
1.7. Relação estrutura-atividade biológica.....	10
1.8. Análogos com potencial interesse clínico	11
1.9. Estratégias de Síntese do sistema trans-hidrindânico	13
1.10.1. Via de Lythgoe	15
1.10.2. Via de Trost.....	15
1.10.3. Via de Hoffmann-La Roche	16
1.10.4. Via de Santiago.....	16
1.10.5. Via de Johnson	17

1.10. Estratégias de Síntese do anel A	17
1.11.1. Óxidos de fosfina precursores do anel A.....	18
1.11.2. Precursores acíclicos	18
1.11.3. Precursores cíclicos.....	19
1.11. Estratégias de Síntese da cadeia lateral	20
1.12.1. Via de Uskokovic	20
1.12.2. Via de Trost.....	21
1.12.3. Via de Mouriño.....	21
1.12.4. Via de RajanBabu	22
1.12. Vias de síntese de análogos da 1,25D	23
1.9.1. Via de Wittig-Horner.....	23
1.9.2. Via de Trost	24
1.9.3. Via de Lythgoe.....	24
1.9.4. Via de Suzuki-Miyaura	25
2. ÂMBITO DO PROJETO, OBJETIVO E PLANO DE TRABALHO	26
2.1. Âmbito do projeto	26
2.2. Objetivo	26
2.3. Plano de trabalho	27
II. DISCUSSÃO DE RESULTADOS	29
1. ESTRATÉGIA E PLANO SINTÉTICO	31
2. TRABALHO REALIZADO.....	32
2.1. Síntese dos álcoois alílicos 7a e 7b.....	32
2.1.1. Proteção do hex-5-in-1-ol comercial	33
2.1.2. Obtenção dos ésteres 6a e 6b	34
2.1.2.1. Oxidação com TEMPO.....	35
2.1.2.2. Reação de Wittig.....	36
2.1.2.3. Influência do grupo protetor na esterificação	37
2.1.3. Síntese dos álcoois 7a e 7b.....	39
2.2. Síntese do epóxido 8.....	41
2.3. Síntese do álcool 9.....	44
2.4. Síntese do derivado O- <i>terc</i> -butildimetilsilil protegido 10	46
2.5. Determinação da pureza enantiomérica e configuração absoluta de 8, 9 e 10	48
2.5.1. Teste de Mosher.....	48
2.5.2. Rotação específica	50

2.6. Síntese da cetona 11	51
2.7. Síntese do álcool 12.....	54
2.8. Síntese do trans-hidrindano 13.....	55
2.9. Síntese da cetona 14	58
2.10. Síntese do ácido 15.....	60
2.11. Síntese do éster 16	61
III. CONCLUSÕES E PERSPETIVAS FUTURAS	63
CONCLUSÕES E PERSPETIVAS FUTURAS.....	65
1.1. Considerações Finais	65
1.2. Perspetivas futuras.....	66
IV. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	67
1. ASPETOS GERAIS	69
2. OBTENÇÃO DOS ÁLCOOIS ALÍLICO 7A E 7B	72
2.1. Síntese de 2-trifenilfosforanilidenoacetato de etilo (5)	72
2.2. Síntese de (<i>E</i>)-oct-2-en-7-inoato de etilo (6a).....	73
2.3. Síntese de (<i>E</i>)-oct-2-en-7-inol (7a)	74
3. OBTENÇÃO DO ÁLCOOL PROTEGIDO 4	75
3.1. Síntese de 2-(hex-5-iniloxi)tetrahydro-2H-pirano (2).....	75
3.2. Síntese de Benzildimetil(6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)hexinil) silano (3)..	76
3.3. Síntese de 6-(benzildimetilsilil)hex-5-inol (4)	77
3.4. Síntese de (<i>E</i>)-8-(benzildimetilsilil)oct-2-en-7-inoato de etilo (6b).....	78
3.5. Síntese de (<i>E</i>)-8-(benzildimetilsilil)oct-2-en-7-inol (7b)	79
3.6. Síntese de ((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(5-(benzildimetilsilil)pent-4-inil) oxiran-2-il)metanol	80
(8)	80
3.7. Síntese de (<i>S</i>)-8-(benzildimetilsilil)octen-7-in-3-ol (9)	82
3.8. Síntese de (<i>S</i>)-benzil(6-((<i>terc</i> -butildimetilsilil)oxi)oct-7-eninil)dimetilsilano	84
(10)	84
3.9. Síntese de (7 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-3-(benzildimetilsilil)-7-((<i>terc</i> -butildimetil silil)oxi)-	85
5,6,7,7 <i>a</i> -tetrahydro-1H-inden-2(4H)-ona (11)	85
3.10. Síntese de (2 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-3-(benzildimetilsilil)-7-((<i>terc</i> -butildimetil silil)oxi)-	87
2,4,5,6,7,7 <i>a</i> -hexahidro-1H-inden-2-ol (12).....	87
3.11. Síntese de Benzil ((3 <i>aR</i> ,7 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-7-((<i>terc</i> -butildimetilsilil)oxi)-3 <i>a</i> -metil-	88
3 <i>a</i> ,4,5,6,7,7 <i>a</i> -hexahidro-1H-inden-3-il) dimetilsilano (13)	88

3.12. Síntese de (3a <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,7a <i>R</i>)-4-((<i>terc</i> -butildimetilsilil)oxi)-7a-metil octahidro-1H-inden-1-ona (14)	90
3.13. Síntese de Ácido (<i>Z</i>)-6-((3a <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,7a <i>R</i>)-4-((<i>terc</i> -butildimetil silil)oxi)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-ilideno)hexanóico (15)	91
3.14. Síntese de (<i>Z</i>)-6-((3a <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,7a <i>R</i>)-4-((<i>terc</i> -butildimetil silil)oxi)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-ilideno)hexanoato de metilo (16)	93
V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	95
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	97
VI. ANEXOS.....	103

Índice de esquemas

Esquema 1 - Síntese, ativação e catabolismo da vitamina D ₃	5
Esquema 2 – Ozonólise da vitamina D ₂	14
Esquema 3 – Vias de síntese do sistema trans-hidrindânico.....	14
Esquema 4 – Via de Lythgoe para obtenção do sistema trans-hidrindânico.....	15
Esquema 5 – Via de Trost para a obtenção do sistema trans-hidrindânico.	16
Esquema 6 – Via de Hoffmann-La Roche para obtenção do sistema trans-hidrindânico.	16
Esquema 7 – Via de Santiago para a obtenção do sistema trans-hidrindânico.	17
Esquema 8 – Via de Johnson para a obtenção do sistema trans-hidrindânico.....	17
Esquema 9 – Via de Okamura para a obtenção do precursor do anel A.	18
Esquema 10 – Via de Hoffmann-La Roche para obtenção do precursor do anel A.	18
Esquema 11 – Via de Trost para a obtenção do precursor do anel A.....	19
Esquema 12 – Via de Mouriño para a obtenção do precursor do anel A.	19
Esquema 13 – Via de Lythgoe para a obtenção do precursor do anel A.	20
Esquema 14 – Via de Uskokovic para introdução da cadeia lateral.	20
Esquema 15 – Via de trost para introdução da cadeia lateral.....	21
Esquema 16 – Via de Trost para a introdução da cadeia lateral via reação S _N 2'-syn e química de cupratos.....	21
Esquema 17 – Via de Mouriño para a introdução da cadeia lateral.	22
Esquema 18 – Via de RajanBabu para a introdução da cadeia lateral.	22
Esquema 19 - Principais vias de acesso ao sistema triénico.....	23
Esquema 20 – Via de Wittig-Horner para a formação do sistema triénico.	23
Esquema 21 – Via de Trost para a formação do sistema triénico.....	24
Esquema 22 – Via de Lythgoe para a formação do sistema triénico.	24
Esquema 23 – Via de Suzuki-Miyaura para a formação do sistema triénico.	25
Esquema 24 – Análise retrosintética para a obtenção do análogo A.	27
Esquema 25 – Estratégia e plano sintético usado para a obtenção do éster 16 a partir do composto de partida comercial hex-5-in-1-ol.....	31
Esquema 26 – Síntese do álcool alílico 7.....	32
Esquema 27 – Proteção do álcool comercial hex-5-in-1-ol.....	33
Esquema 28 – Síntese dos ésteres 6a e 6b.....	34
Esquema 29 – Mecanismo proposto de oxidação com TEMPO.	35
Esquema 30 – Mecanismo proposto para reação de Wittig com iletos estabilizados.	36
Esquema 31 – Síntese dos álcoois alílicos 7a e 7b.....	39

Esquema 32 – Síntese do epóxido 8.....	41
Esquema 33 – Mecanismo proposto para a epoxidação assimétrica de Sharpless....	42
Esquema 34 – Síntese do álcool 9.....	44
Esquema 35 – Mecanismo proposto para a iodação do álcool.....	45
Esquema 36 – Mecanismo proposto para redução do iodo-epóxido formado a partir do epóxido 8.....	45
Esquema 37 – Proteção do álcool 9.....	47
Esquema 38 – Formação dos diastereoisómeros derivados do álcool 9 com (S)-MTPA-Cl.....	48
Esquema 39 – Síntese da cetona 11.	51
Esquema 40 – Mecanismo proposto para a cicloadição de Pauson-Khand.	52
Esquema 41 – Síntese do álcool 12.....	54
Esquema 42 – Síntese do trans-hidrindano 13.....	55
Esquema 43 – Etapas de síntese do trans-hidrindano 13.	55
Esquema 44 – Mecanismo para a inserção do metilo do composto 13 via química de cupratos.....	56
Esquema 45 – Síntese da cetona 14.	58
Esquema 46 – Mecanismo proposto para a oxidação de Tamao-Fleming.	59
Esquema 47 – Obtenção do ácido 15.	60
Esquema 48 – Obtenção do éster 16.....	61

Índice de figuras

Figura 1 – Representação das estruturas químicas da vitamina D ₃ e seu precursor, 7-desidrocolesterol.....	4
Figura 2 – Domínios do VDR.	6
Figura 3 – Interações VDR-calcitriol.	7
Figura 4 – Mecanismo de ação genómico do calcitriol.	8
Figura 5 – Análogos da vitamina D que possuem potencial interesse clínico. Entre parêntesis está indicado o código PDB para os análogos cristalizados com VDR-LBD.	12
Figura 6 – Análogos da 1,25D com aplicação clínica.	13
Figura 7 – Vitamina D e respetivo análogo.....	26
Figura 8 – Desvios químicos característicos de RMN (ppm), para o composto 4.....	34
Figura 9 – Desvios químicos característicos de RMN (ppm) para o composto 6a.....	38
Figura 10 – Sinais característicos de RMN (ppm) para o composto 6b.....	38
Figura 11 – Desvios químicos característicos de RMN (ppm) para o composto 7a....	40
Figura 12 – Desvios químicos característicos de RMN (ppm) para o composto 7b....	41
Figura 13 – Sinais característicos de RMN (ppm) para o composto 8.....	43
Figura 14 – Desvios químicos característicos de RMN (ppm) para o composto 9.....	46
Figura 15 – Desvios químicos característicos de RMN (ppm) para o composto 10....	47
Figura 16 – Espetros de ¹ H RMN do álcool 9 e derivado de (S)-MTPA.	49
Figura 17 – Parte do espetro de ¹ H RMN de uma mistura de diastereoisómeros do derivado de (S)-MTPA derivados de uma mistura enantiomérica do álcool 9.....	50
Figura 18 – Desvios químicos característicos de RMN (ppm) para o composto 11....	53
Figura 19 – Desvios químicos característicos de RMN (ppm) para o composto 12....	54
Figura 20 – Desvios químicos característicos de RMN (ppm) para o composto 13....	57
Figura 21 – Representação tridimensional do composto 13 e interações do protão H-7 no espetro 2D de NOE.....	57
Figura 22 - Desvios químicos característicos de RMN (ppm) para o composto 14;....	59
Figura 23 – Desvios químicos característicos de RMN (ppm) para o composto 15....	61
Figura 24 – Desvios químicos característicos de RMN (ppm) para o composto 16....	62

Abreviaturas

AcOEt	Acetato de Etilo
AcOH	Ácido acético
Ar	Argon
Bn	Grupo benzilo
ⁿBuLi	<i>n</i> -butil-lítio
CCF	Cromatografia em camada fina
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
C_q	Carbono quaternário
d	Dupleto
DBD	DNA Binding Domain
DBP	Vitamin D Binding Protein
dd	Duplo dupleto
L-DCHT	<i>L</i> -Diciclohexil tartarato
DCM	Diclorometano
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DIBAL-H	Hidreto de diisobutilalumínio
DHP	3,4-dihidro-2H-pirano
DMF	N,N-dimetilformamida
e.e.	Excesso enantiomérico
EM	Espetroscopia de massa

EMAR	Espetroscopia de massa de alta resolução
ESI	<i>Electrospray ionization</i>
Et₃N	Trietilamina
EtOH	Etanol
Hex	Hexano
Im	Imidazol
J	Contante de acoplamento
KOH	Hidróxido de potássio
LBD	Ligand Binding Domain
m	Multiplete
MeLi	Metil-lítio
MeOH	Metanol
m/z	Razão massa/carga (espetrometria de massa)
<i>nOe</i>	Efeito nuclear <i>Overhauser</i>
PDB	Protein Data Bank
Ph	Grupo fenilo
PhI(OAc)₂	(diacetoxi-iodo)benzeno
ppm	Partes por milhão
PPTS	<i>Para</i> -toluenosulfonato de piridínio
R_f	Fator de retenção
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Singleto

sl	Singleto largo
S_N2	Substituição nucleófila biomolecular
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
^tBu	Grupo <i>terc</i> -butilo
^tBuOK	<i>terc</i> -butóxido de potássio
TBSCI	Cloreto de <i>terc</i> -butildimetilsilil
TBSO	Éter <i>terc</i> -butildimetilsilil
td	Tripleto de dupletos
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxil
THF	Tetrahidrofurano
Ti(<i>i</i>PrO)₄	Isopropóxido de titânio
TOF	<i>Time of flight mass spectrometry</i>
VDR	Vitamind D Receptor
η	Rendimento
δ	Desvio químico

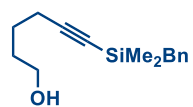
Relação de compostos descritos



2



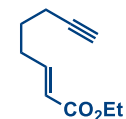
3



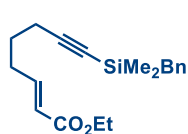
4



5



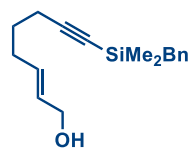
6a



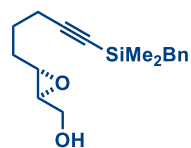
6b



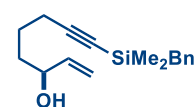
7a



7b



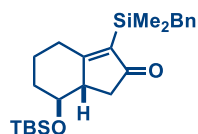
8



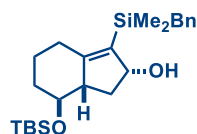
9



10



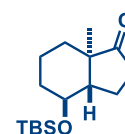
11



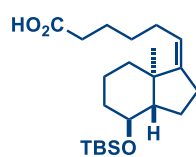
12



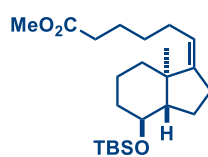
13



14



15



16

I. Introdução

1. Introdução

1.1. Descoberta da vitamina D

Apesar de enfermidades como o raquitismo, escorbuto, beribéri e anemia perniciosa serem conhecidas durante séculos, a sua causa era desconhecida até ao século XX, pensando-se inclusivamente que se tratariam de doenças infecciosas, uma vez que afetavam muitas pessoas de uma mesma comunidade, como crianças em orfanatos, marinheiros de mar alto, entre outros. ¹

A partir do século XVIII, começou-se a descobrir que a suplementação alimentar tinha um resultado benéfico para a erradicação de muitas dessas doenças desconhecidas. Descobriu-se então, que a ingestão de frutas cítricas prevenia o escorbuto, o arroz integral prevenia o beribéri, o fígado cru de boi tratava a anemia perniciosa e que o óleo de fígado de bacalhau era bastante eficaz no tratamento do raquitismo.

O raquitismo, ou vulgarmente conhecida como a “doença das pernas tortas”, era uma doença predominante em comunidades que se viam privadas de luz solar regular e com deficiências a nível alimentar, influenciando sobretudo a baixa ingestão de alimentos ricos em cálcio. Esta doença, que era caracterizada pela deformação óssea e influenciava o desenvolvimento das crianças. Era também frequente que resultasse em doenças pulmonares devido ao deficiente desenvolvimento da caixa torácica ou em maior dificuldade no parto devido à diminuição do perímetro da bacia pélvica.

Foi apenas em 1922, que Sir McCollun e sua equipa descobriram que o fator que curava o raquitismo seria uma nova vitamina, presente no óleo de fígado de bacalhau, à qual chamaram de vitamina D. Este novo composto era essencial para o metabolismo ósseo e absorção de cálcio pelo organismo, levando a uma estrutura óssea mais robusta. ²

Com o avançar das investigações, já em 1937, a vitamina D₃ foi identificada como sendo a forma natural da vitamina D formada na pele, consequência da ação da radiação UV no seu precursor, o 7-desidrocolesterol. Essa reação fotoquímica resulta na rutura do anel B do precursor. ³

1.2. Nomenclatura e estrutura

A estrutura química da vitamina D₃ está relacionada com o seu precursor esteróide, 7-desidrocolesterol. Tal como outros esteroides, a sua estrutura relaciona-se com um sistema com anéis fundidos, o ciclopentano perhidrofenantreno. Estes esteroides possuem uma estrutura característica de três anéis de seis membros (**A**, **B** e **C**) e um de cinco membros (**D**). A Vitamina D₃ é considerada um secoesteróide que apresenta um sistema triénico, derivado da rotura fotoquímica do anel **B** do seu precursor (Figura 1).⁴

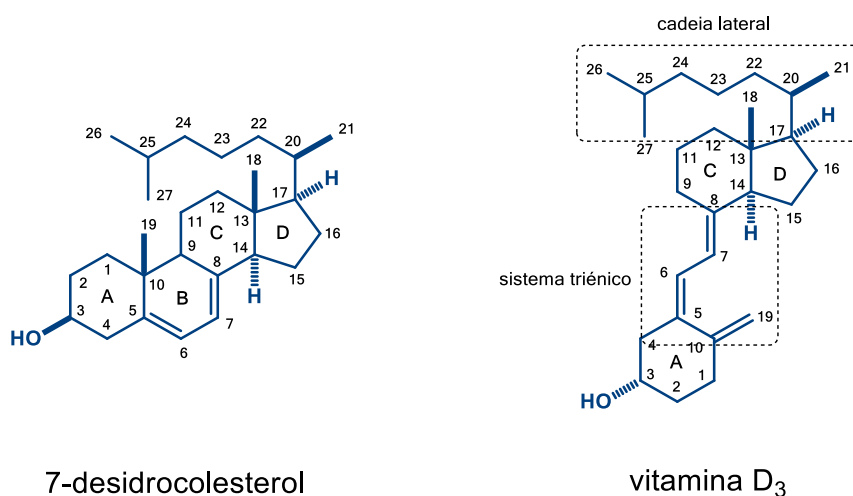


Figura 1 – Representação das estruturas químicas da vitamina D₃ e seu precursor, 7-desidrocolesterol.

1.3. Metabolismo da vitamina D

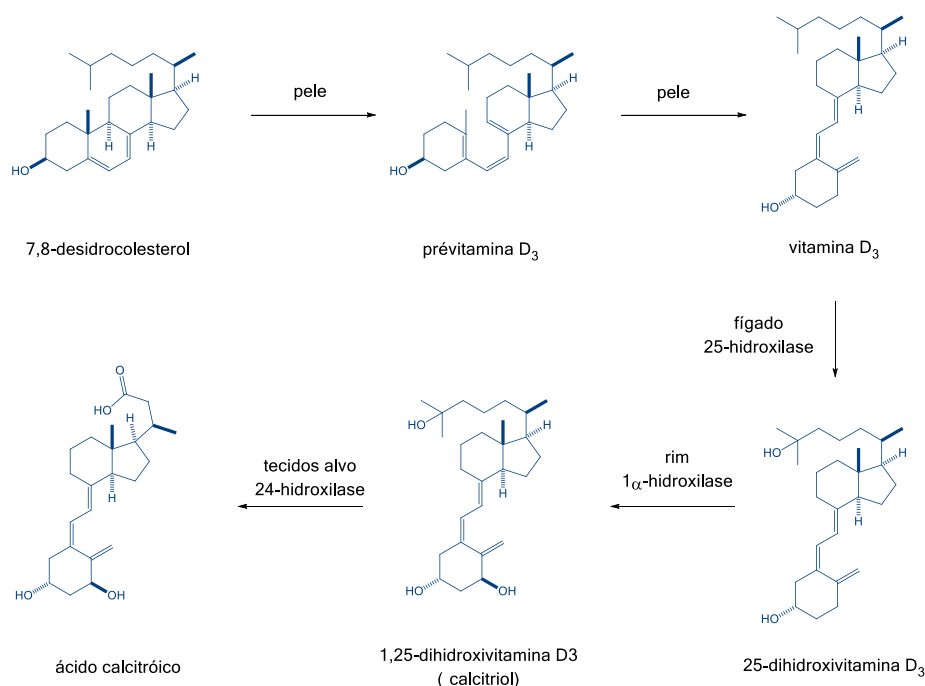
Para além da obtenção da vitamina D₃ a partir da ação da radiação UV no precursor, como referido anteriormente, esta também pode ser obtida através de alguns alimentos ou suplementos. Desta forma obtém-se a vitamina na sua forma endógena e, ao ser inerte, deve sofrer hidroxilações no organismo para sua ativação.

Inicialmente a exposição aos raios UV induz a conversão fotoquímica do 7-desidrocolesterol na prévitamina D₃, que de seguida sofre isomerização térmica originando vitamina D₃ (Esquema 1).⁵

A primeira etapa da ativação metabólica da vitamina D₃ consiste na hidroxilação do carbono 25, que ocorre no fígado, por ação da enzima 25-hidroxilase.⁶ Seguidamente dá-se a formação da forma ativa hormonal da vitamina D₃, a

1 α ,25-dihidroxitamina D (1,25 D, calcitriol), por hidroxilação na posição 1 α , que ocorre maioritariamente no rim, por ação da enzima 1 α -hidroxilase. ⁷

A grande potência da 1,25 D em elevar os níveis de cálcio e fosfato requer um mecanismo de atenuação da sua atividade. A enzima 24-hidroxilase catalisa uma série de reações de oxidação nas posições C-23 e C-24 que levam à rutura da cadeia e posterior inativação da vitamina, por formação do ácido calcitróico. ⁸



Esquema 1 - Síntese, ativação e catabolismo da vitamina D₃

1.4. Modo de ação da 1 α ,25-dihidroxitamina D₃

Após ser ativada no organismo, o calcitriol pode então desencadear uma série de atividades biológicas, por modos de ação genómicos ou não genómicos. Para tal, a 1,25D requer a presença de um transportador e de um recetor nuclear com alta afinidade, o DBP e VDR, respetivamente.

1.4.1. Transporte do calcitriol (DBP)

Devido à lipofilicidade da 1,25D o transporte desta é mediado por proteínas transportadoras. A proteína responsável mais importante é a DBP (Vitamin D Binding Protein).

Para além da sua função transportadora, a DBP fornece proteção contra a degradação catabólica do calcitriol.⁹

1.4.2. Recetor nuclear do calcitriol, VDR

O VDR (Vitamin D Receptor), recetor nuclear da 1,25D, é uma proteína de 427 aminoácidos (48 KDa) pertencente à superfamília de recetores hormonais e esteroides.¹⁰ Trata-se de um fator de transcrição ativado pelo ligando que tem um papel central na homeostase do cálcio. Para além disso, o VDR também tem sido apontado como responsável por mediar diversas funções biológicas, tais como a diferenciação celular e proliferação.

Após a ligação ao ligando, o VDR liga-se a sequências de ADN específicas, conhecidos como elementos de resposta (VDREs), e modulam a expressão de genes alvo. Neste recetor podem-se distinguir dois domínios, segundo a sua função: domínio de união ao ADN ou DBD (DNA Binding Domain) e domínio de união à hormona ou LBD (Ligand Binding Domain) (Figura 2).¹¹

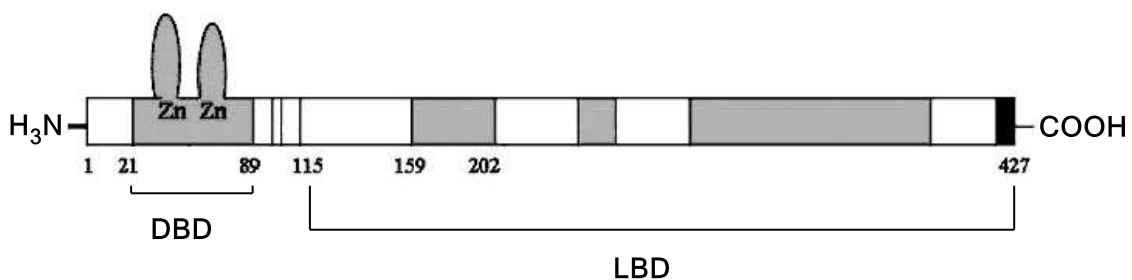


Figura 2 – Domínios do VDR.

1.4.2.1. Domínio de união ao ADN (DBD)

Este domínio tem como principal função a união do VDR a regiões específicas do ADN, os elementos de resposta do calcitriol (VDREs).

Este domínio, de 66 resíduos de aminoácidos, situa-se no extremo aminoterminal e está caracterizado pela presença de dois "dedos de Zn" coordenados com quatro cisteínas, que mantêm a estrutura tridimensional do recetor e, consequentemente, da sua forma ativa.¹¹

1.4.2.2. Domínio de união à hormona (LBD)

Este domínio, situado na região carboxiterminal do VDR, contém o *binding pocket*, responsável pela alta afinidade entre a hormona e o recetor. Esta região possui dois grupos sulfidrílo livres da cisteína na bolsa hidrofóbica situado no extremo carboxiterminal, que podem contribuir para a fixação da hormona formando pontes de hidrogénio com os hidroxilos das posições 1 α e 25.¹¹

Moras e colaboradores foram os primeiros a isolar e cristalizar um complexo funcional entre um LBD mutado e calcitriol.¹² A análise cristalográfica permitiu identificar que a 1,25 D encontra-se numa bolsa hidrofóbica de 697 Å³, ocupando apenas 56% do volume total (Figura 3).

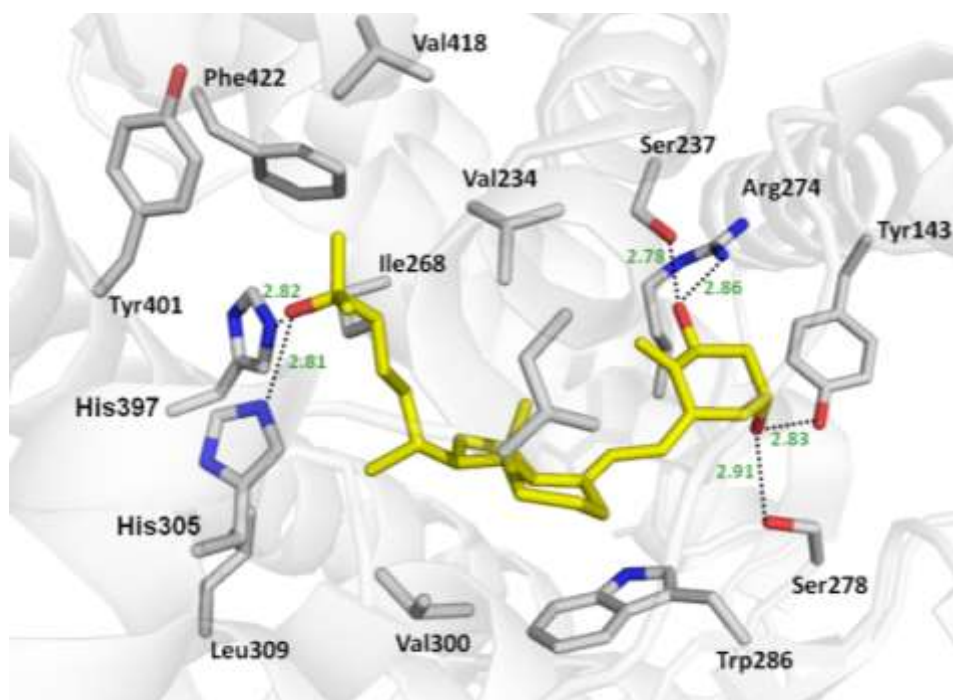


Figura 3 – Interações VDR-calcitriol.

O anel **A** da hormona adota uma conformação em cadeira β com os grupos hidroxilo 1 α e 3 β em posição equatorial e axial, respetivamente. Os hidroxilos da posição C-1 formam duas pontes de hidrogénio com os aminoácidos Arg274 e Ser237 e o C-3-OH com os aminoácidos Ser278 e Tyr143. No caso do sistema triénico, este adota uma conformação não planar e a cadeia lateral adota uma disposição estendida paralela à ligação C-13-C-18 do bicyclo **CD**, onde o hidroxilo da posição C-25 forma outras duas pontes de hidrogénio com os aminoácidos His305 e His397. Observa-se também uma

série de interações de tipo Van der Waals que contribuem para a estabilização da 1,25 D.¹³

É com base nestas interações e nas suas distâncias que se preveem as novas estruturas dos análogos futuros, por métodos de *docking*, para determinar a afinidade destes para com o VDR. De referir que apenas se sintetizam os análogos que apresentam interações que mais se assemelham às da 1,25D.

1.4.3. Modo de ação genómico

Como referido anteriormente, o VDR é responsável pela mediação de funções biológicas da 1,25D, nomeadamente as de carater genómico.⁹

Inicialmente, o calcitriol entra na célula através de um processo de difusão celular, unindo-se ao VDR, que por sua vez sofre uma mudança conformacional que provoca a ativação do recetor. O complexo ativado calcitriol-VDR migra para o núcleo onde se une ao recetor do ácido 9-cis-retinóico (RXR) formando um heterodímero. Como referido anteriormente, o domínio DBD do VDR interage com sequências específicas do ADN (VDREs), estimulando a formação de proteínas implicadas nos processos biológicos de regulação, bem como a ativação ou supressão da expressão genética (Figura 4).¹⁴

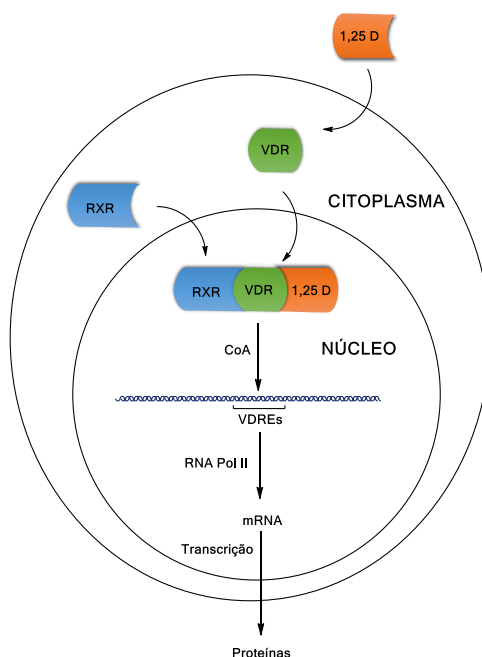


Figura 4 – Mecanismo de ação genómico do calcitriol.

1.4.4. Modo de ação não genómico

Estudos sugerem que nem todas as respostas provocadas pelo calcitriol podem ser explicadas através de interações hormona-recetor com o genoma (modo genómico). Estas respostas ocorrem de forma rápida e de breve duração, classificando-se assim como respostas não genómicas.⁹ A primeira resposta a ser identificada envolve a rápida estimulação do transporte de cálcio intestinal (transcaltaquia). Como outros exemplos surgem a variação rápida no metabolismo de fosfolípidos ou a estimulação de produção de insulina. Nestes casos crê-se que a 1,25 D interage com um recetor membranar o que provoca a atuação de diversas proteínas para a regulação de diferentes funções ou variação dos níveis de cálcio.¹⁵

1.5. Atividade biológica da 1,25D

Atualmente sabe-se que o VDR está expresso em praticamente todos os tecidos, inclusive os cancerígenos, sendo que este também é responsável pela expressão de alguns genes. Após unir-se ao VDR, a 1,25D exerce atividades biológicas muito variadas.¹⁶

A função dominante da vitamina D₃ na sua forma ativa (calcitriol) é a elevação dos níveis de cálcio e fosfato no plasma, necessários para a mineralização dos ossos, transmissão neuronal e coagulação sanguínea.

A 1,25D ativa a transcrição dos genes que codificam as proteínas responsáveis pela absorção de cálcio intestinal e, mediante processos não genómicos, melhora também a eficácia de absorção de cálcio e fosfato no intestino.⁹

Também o sistema endócrino da vitamina D é um potente modulador das funções das glândulas paratiroides. Enquanto a deficiência de vitamina D resulta na hiperplasia da paratiroide e aumento da síntese e secreção de PTH (hormona paratiroide), a administração da calcitriol inibe a produção de PTH e o crescimento celular da paratiroide, tornando assim a 1,25D eficiente no tratamento de hiperparatiroidismo secundário derivado de doenças renais crónicas.⁹

Por outro lado, a 1,25D exerce outro efeito no rim no que diz respeito ao controlo da sua própria homeostase, através de simultâneas supressões da produção da 1 α -hidroxilase e estimulação da 24-hidroxilase, hormonas responsáveis na ativação e catabolismo da vitamina D₃.⁹

Atualmente sabe-se também que a maioria das células do organismo, inclusive células cancerosas, expressão o VDR e quantidades ligeiramente suprafisiológicas da 1,25D têm efeitos relevantes no ciclo celular.¹⁷

Ensaio biológicos mostram que a 1,25D tem um papel fundamental no controlo da proliferação e diferenciação celular, bem como na indução de apoptose de células.

18

A eficácia do sistema endócrino da vitamina D em controlar infeções, doenças autoimunes e tolerância a transplantes pode ser atribuída aos seus efeitos de diferenciação em monócitos e macrófagos, células com antígeno, células dendríticas e linfócitos.^{9, 19}

1.6. Aplicações Clínicas

Com base nas atividades biológicas referidas acima, a 1,25D tem sido utilizada como fármaco no tratamento de várias doenças, entre elas a osteoporose, psoríase e osteodistrofia renal. Também tem sido apontada para o tratamento de um grande número de cancros, entre eles o da mama, colón, próstata e leucemia, assim como de doenças autoimunes (diabetes tipo I, esclerose múltipla e transplantação de órgãos). No entanto, a utilidade clínica desta hormona esta muito limitada devido ao potente efeito calcémico associado à administração de doses farmacológicas necessárias ao tratamento.^{20,21-22} Surgiu então a necessidade de desenvolver análogos da 1,25D que possuam atividade biológica, mas com um menor efeito calcémico.

1.7. Relação estrutura-atividade biológica

No que diz respeito ao estudo da estrutura dos análogos em função da sua atividade biológica, é possível retirar algumas conclusões relacionando as modificações estruturais com a afinidade pelo recetor VDR e a proteína de transporte DBP, bem como o índice calcémico relativo. Estas modificações são muito importantes para o descobrimento de novos análogos que induzam a diferenciação celular, sem produzir tanto efeito calcémico, possibilitando assim o seu uso face a doenças como o cancro e doenças autoimunes.

No que diz respeito a modificações no anel **A**, todos os metabolitos e análogos biologicamente ativos possuem um grupo hidroxilo na posição 1 α e a ausência do hidroxilo na posição 3 β diminui a aumenta calcémica do análogo, não interferindo na

sua atividade biológica.²² De igual modo, o grupo metileno da posição C-19 também parece não exercer grande efeito na atividade biológica e também diminui o efeito calcémico.²³

As modificações no biciclo **CD** são raras devido à dificuldade associada a síntese destes análogos, pelo que existe pouca informação acerca da sua importância para a atividade biológica.

Há especial interesse na introdução de uma ligação dupla entre C-16 e C-17, dado que estes análogos apresentam afinidade para o recetor igual ou superior a 1,25D, associado a um menor efeito calcémico.²⁴⁻²⁵

No entanto existem algumas modificações feitas na posição C-11, devido a sua acessibilidade química (via adição de Michael sobre a correspondente cetona α,β -insaturada na posição C-8). No entanto estas modificações podem aumentar o efeito calcémico, relativamente a 1,25D.²⁶

Relativamente à posição C-18, estudos comprovaram que a substituição de um grupo metilo por um grupo vinilo reduz a afinidade pelo recetor, bem como a capacidade diferenciadora e efeitos calcémicos. Também a substituição por um grupo polar anula a atividade biológica.²⁷

Também se sabe que é fundamental para a existência de atividade biológica a integridade do sistema triénico, dado que a hormona exerce as suas funções na sua forma de vitamina e não em prévitamina.²⁸

No que diz respeito a modificações na cadeia lateral, estas são provavelmente as modificações mais efetuadas, dado que estas modificações influenciam diretamente tanto a resposta biológica como a seletividade. Por exemplo, a substituição de hidrogénios por fluor aumenta a atividade biológica²⁹ e a presença de insaturações aumentam a atividade diferenciadora frente ao efeito calcémico.³⁰

Também os análogos 20-epi (inversão de configuração em C-20) possuem maior atividade anti proliferativa e afinidade para com o VDR.³¹

1.8. Análogos com potencial interesse clínico

Nos últimos anos sintetizaram-se mais de 3000 análogos da 1,25D como possíveis agentes terapêuticos com baixo efeito calcémico. Praticamente modificaram-

se todas as posições da 1,25D, sobretudo a cadeia lateral e anel **A**. Em termos de análogos modificados no sistema triénico e no biciclo **CD** estes são mais escassos, devido a dificuldade sintética associada. Na Figura 5 podem-se ver alguns dos análogos sintetizados até agora com potencial interesse clínico, classificados segundo a posição modificada.³²

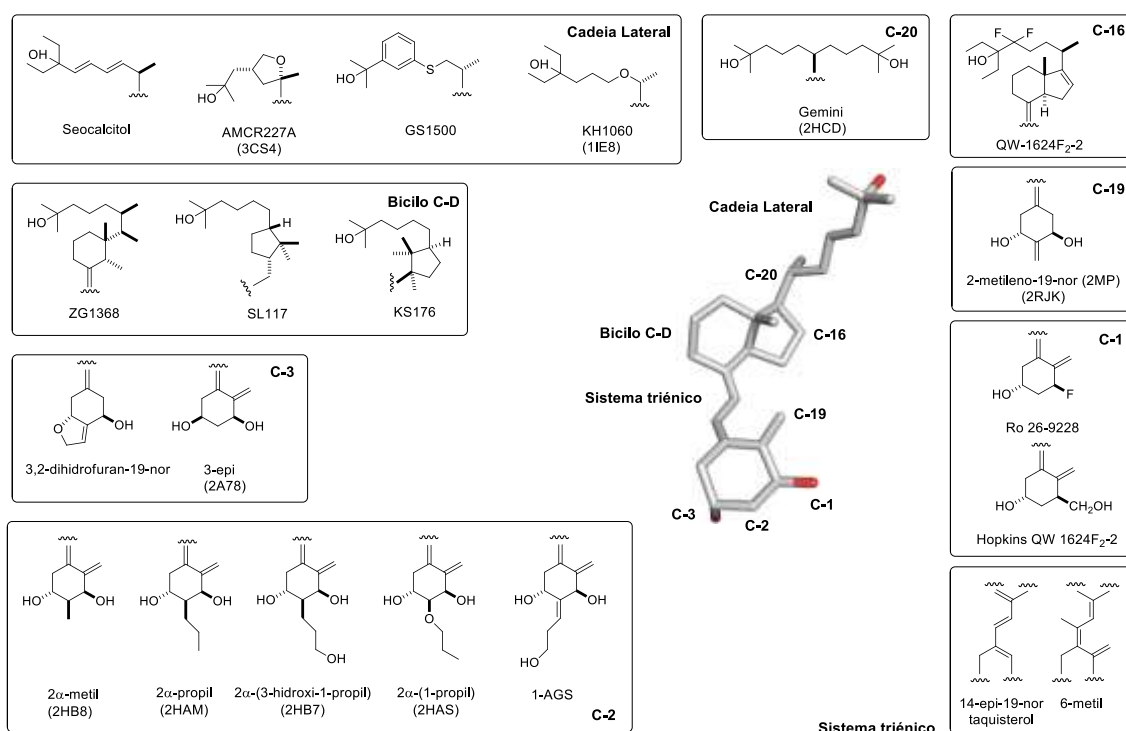


Figura 5 – Análogos da vitamina D que possuem potencial interesse clínico. Entre parêntesis está indicado o código PDB para os análogos cristalizados com VDR-LBD.³²

No entanto, apesar do elevado número de análogos sintetizados até a data, somente 9 têm aplicação clínica (Figura 6):^{33 34 35}

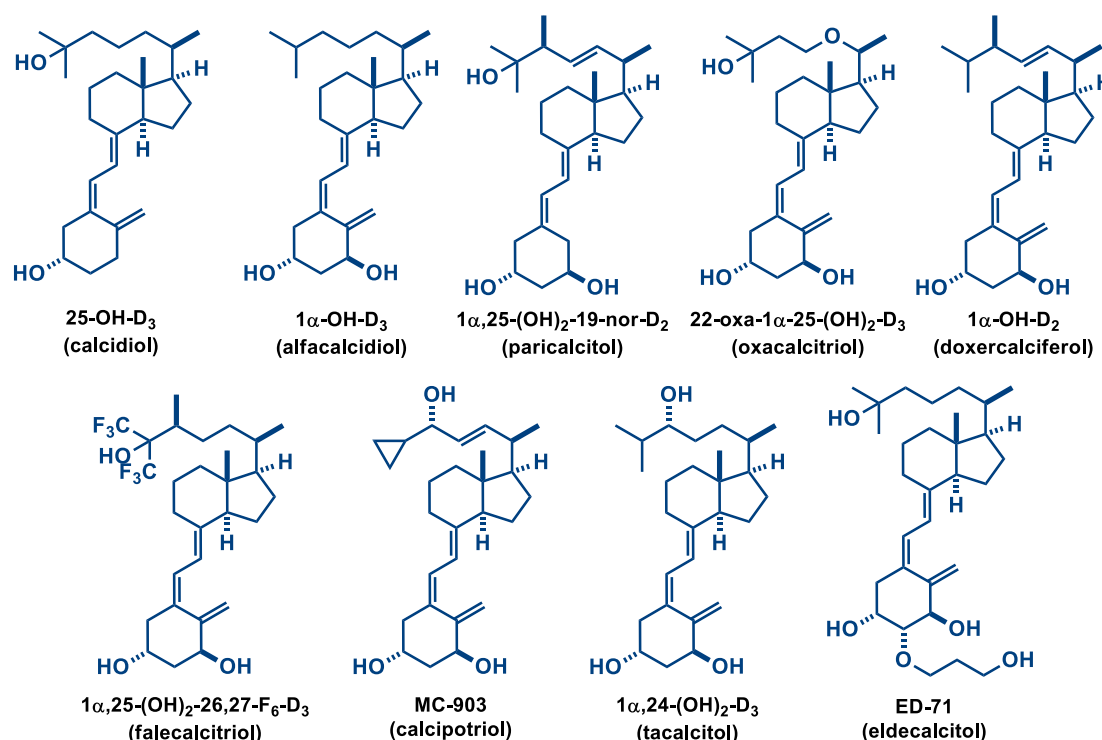


Figura 6 – Análogos da 1,25D com aplicação clínica.

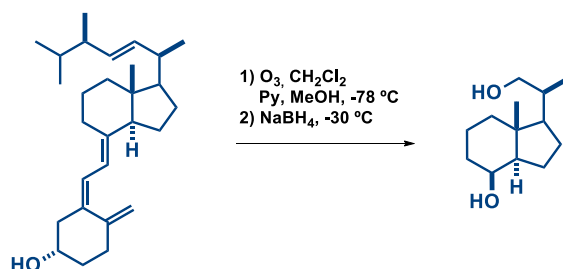
Os fármacos Calcidiol, Eldecalcitol e Alfacalcidol são administrados para o tratamento de osteoporose, sendo que o último também é usado para o tratamento de osteodistrofia renal. Para o tratamento de hipertireoidismo secundário foram desenvolvidos os fármacos Paracalcitol, Doxercalciferol, Falecalcitriol e Oxacalcitriol, sendo este último também usado para o tratamento de psoríase. Por fim, os fármacos Calcipotriol e Tacalcitol também são usados para tratamento de psoríase.

1.9. Estratégias de Síntese do sistema *trans*-hidrindânico

Todos os metabolitos da vitamina D apresentam na sua constituição um sistema *trans*-hidrindânico, que constitui o bicyclo **CD** da vitamina. A presença desta unidade e a dificuldade na sua síntese gerou uma série de pesquisa sobre o tema. A principal dificuldade de síntese encontra-se em conseguir os estereocentros *trans* entre os anéis **C** e **D**.³⁶

A ozonólise redutiva da vitamina D₂ é uma possível estratégia usada. No entanto este é um método com baixa versatilidade para a obtenção de análogos

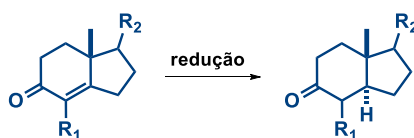
modificados no bicyclo **CD** (Esquema 8).³⁷ Também existem estudos da ozonólise da vitamina D₃ para a obtenção do sistema *trans*-hidrindânico.³⁸



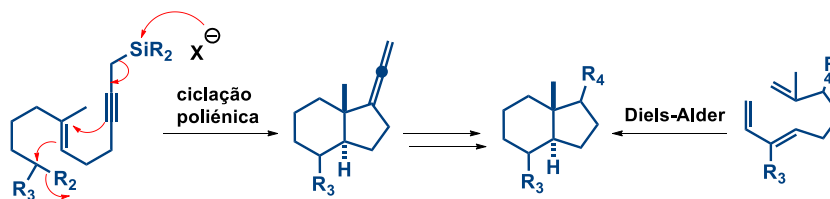
Esquema 2 – Ozonólise da vitamina D₂.

Pandey *et al.*, em 2006, dividiu as vias sintéticas para a obtenção deste sistema realizadas em três tipos (Esquema 3).³⁹

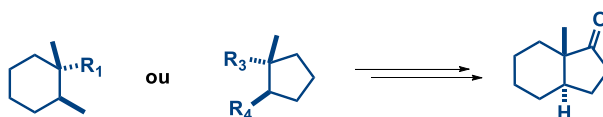
Tipo I: Redução da ligação dupla de cetonas tipo Hajos-Parrish-Wiechert



Tipo II: Construção direta do *trans*-hidrindano via precursores acíclicos



Tipo III: Anelação estereosseletiva de anéis hexagonais sobre anéis pentagonais ou vice-versa.



Esquema 3 – Vias de síntese do sistema *trans*-hidrindânico.

Apesar da redução estereosseletiva da ligação dupla na junção dos anéis nas cetonas do tipo Hajos-Parrish-Wiechert (tipo I) representar uma das mais exploradas estratégias, a dependência da estereosseletividade de R₁ e R₂ limita a sua utilidade.

No que diz respeito às vias de tipo II, onde a obtenção do sistema *trans*-hidrindânico é feita num único passo a partir de precursores acíclicos, seja por ciclização poliénica ou pela reação de Diels-Alder, o controle estereo é menor, na generalidade.

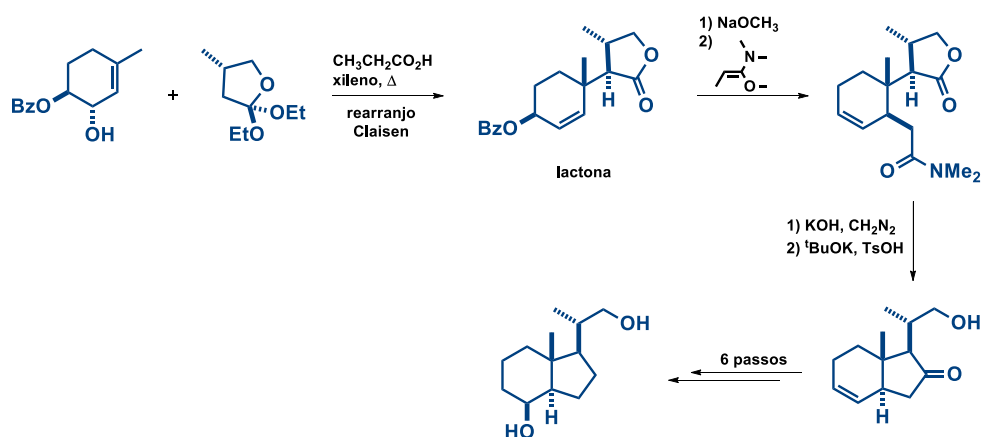
Finalmente, nas vias de tipo III, que envolvem a anelação de um ciclopentano sobre um ciclohexano ou vice-versa, apresentam o melhor controlo estereoquímico. A dificuldade está em obter precursores adequados.

Todas estas estratégias têm associado um grande número de passos, resultando consequentemente em rendimentos globais baixos.⁴⁰

Seguidamente são descritos alguns exemplos que retratam os três tipos mencionados anteriormente:

1.10.1. Via de Lythgoe

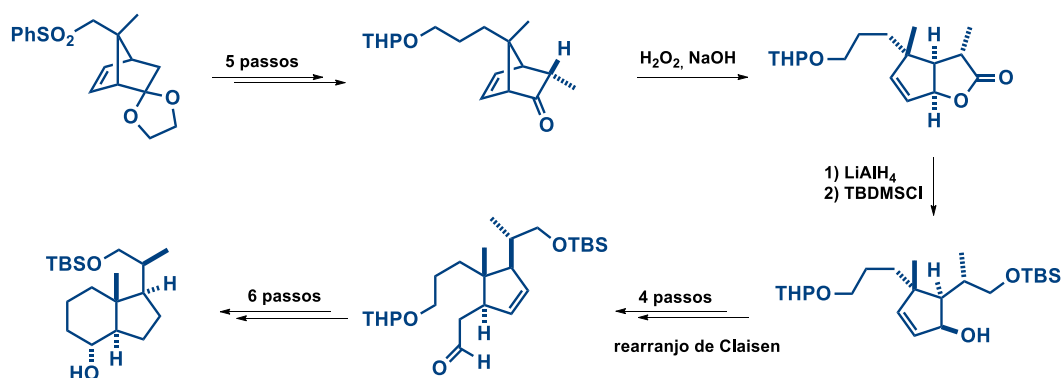
O grupo de Lythgoe *et al.* desenvolveram a primeira síntese total da vitamina D₂. Através de um rearranjo modificado de Claisen⁴¹⁻⁴² obteve-se uma lactona a partir de um ortoéster e um álcool alílico. Esta foi hidrolisada e metilada para a amida correspondente e, posteriormente, dá-se a ciclização por reação com *tert*-butóxido de potássio seguido de remoção do grupo metoxycarbonílico, para dar a cetona correspondente. Após mais 6 passos sintéticos foi possível obter o diol desejado, com um rendimento total de 2% (Esquema 4).^{43 44}



Esquema 4 – Via de Lythgoe para obtenção do sistema *trans*-hidrandânico.

1.10.2. Via de Trost

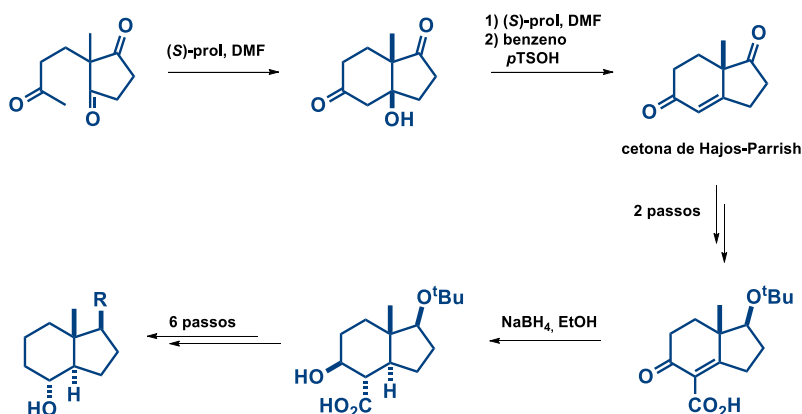
Trost também construiu o sistema **CD**, partindo inicialmente de uma sulfona.⁴⁵ A formação do *trans*-hidrandano é conseguida via rearranjo de Claisen⁴² (que permite mudança da quiralidade da molécula), passo chave da síntese, sendo que o álcool final é conseguido com um rendimento global de 2%, em 12 passos (Esquema 5).



Esquema 5 – Via de Trost para a obtenção do sistema trans-hidrandânico.

1.10.3. Via de Hoffmann-La Roche

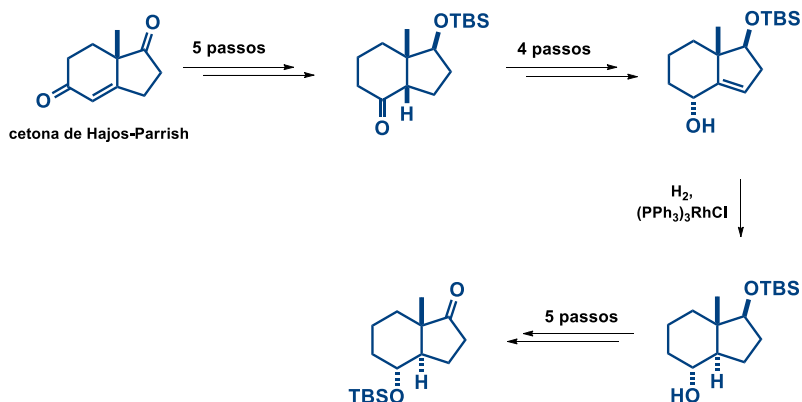
Baggiolini *et al.*, da farmacêutica Hoffman-La Roche foram os primeiros a desenvolver a síntese total da 1,25D.⁴⁶ Nesta síntese o biciclo **CD** era obtido a partir da cetona de Hajos-Parrish⁴⁷⁻⁴⁸, via hidrogenação estereosseletiva (Esquema 6).



Esquema 6 – Via de Hoffmann-La Roche para obtenção do sistema trans-hidrandânico.

1.10.4. Via de Santiago

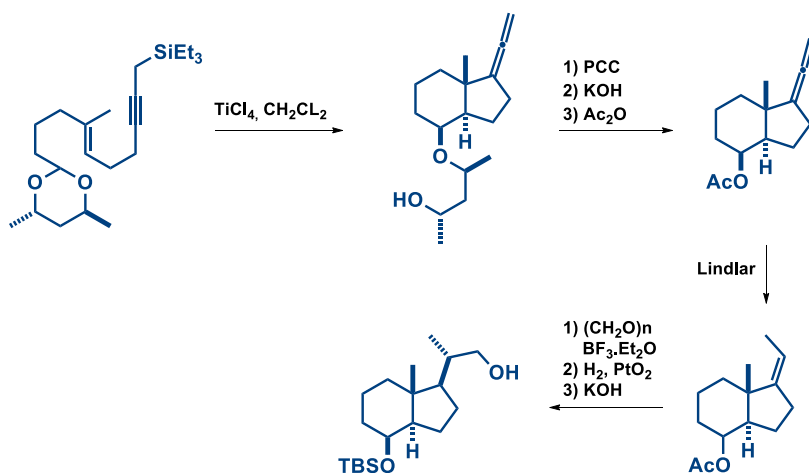
Desenvolvida pelo grupo de investigação Mouriño, a formação do *trans*-hidrandano também tem como precursor a cetona de Hajos-Parrish, disponível comercialmente. O precursor final obtém-se em 15 passos com um rendimento global de 15%. De referir o passo chave desta síntese, hidrogenação da ligação dupla, dirigida pelo grupo hidroxilo do hidrindenol, na presença de um catalisador de Wilkinson (Esquema 7).⁴⁹



Esquema 7 – Via de Santiago para a obtenção do sistema trans-hidrindânico.

1.10.5. Via de Johnson

Um exemplo de ciclização poliénica foi descrita por Johnson *et al.* para a formação de um diol de Inhoffen-Lythgoe via catálise ácida. O passo chave nesta síntese é a ciclização do acetal quiral. O diol esperado foi conseguido em 4 passos, com um rendimento global de 39% (Esquema 8).⁵⁰



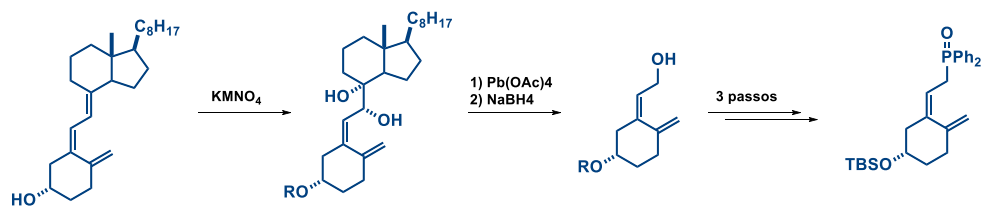
Esquema 8 – Via de Johnson para a obtenção do sistema trans-hidrindânico.

1.10. Estratégias de Síntese do anel A

No que diz respeito à síntese do anel **A** são conhecidos alguns métodos para obtenção do precursor necessário para um dos acoplamentos finais referidos previamente:

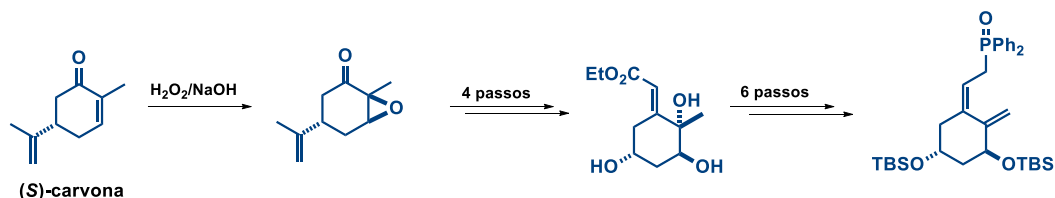
1.11.1. Óxidos de fosfina precursores do anel A

A obtenção de óxidos de fosfina, precursores do anel **A**, é facilmente conseguida via degradação da vitamina D₃ (ou vitamina D₂ com cadeia lateral ergosterol).⁴⁰ Okamura adaptou uma via previamente usada, sendo este provavelmente o método mais eficiente, utilizando KMnO₄ como oxidante inicial (Esquema 9).⁵¹



Esquema 9 – Via de Okamura para a obtenção do precursor do anel A.

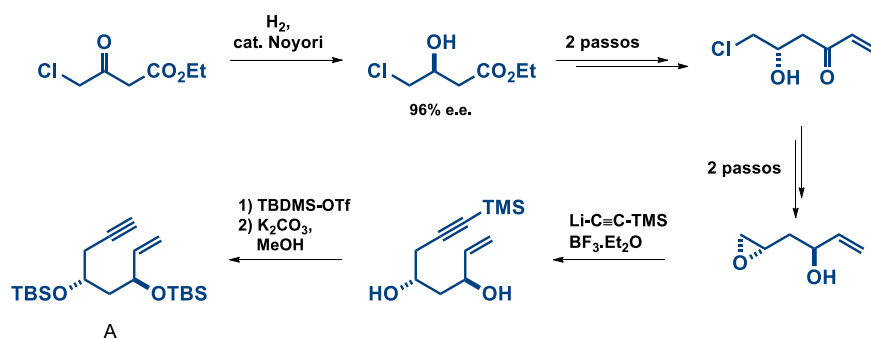
Outro exemplo é o método proposto pela farmacêutica Hoffmann-La Roche, que continua a ser uma das vias mais eficientes para a obtenção de óxidos de fosfina precursores do anel **A**. A partir da (*S*)-carvona comercial é possível em 14 passos obter o precursor desejado, com um rendimento global de 21% (Esquema 10).⁴⁶



Esquema 10 – Via de Hoffmann-La Roche para obtenção do precursor do anel A.

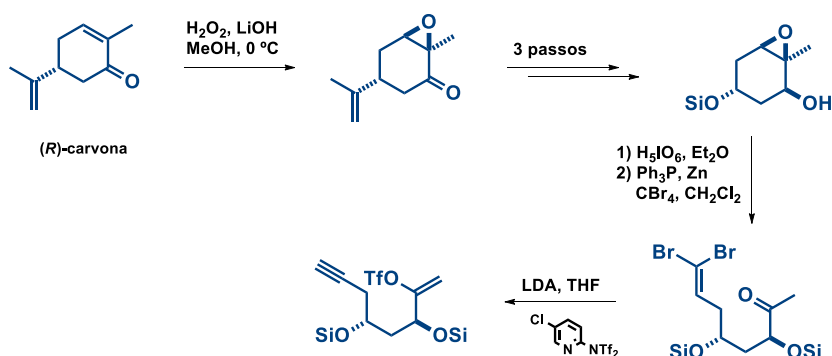
1.11.2. Precursores acíclicos

O método melhorado de Trost permite a formação do precursor acíclico **A** a partir de 4-cloroacetoacetato de etilo comercial. O passo chave está na hidrogenação assimétrica de Noyori para formar o estereoisómero com 96% e.e.. Esta via engloba 7 passos e tem um rendimento global de 20% (Esquema 11).⁵²



Esquema 11 – Via de Trost para a obtenção do precursor do anel A.

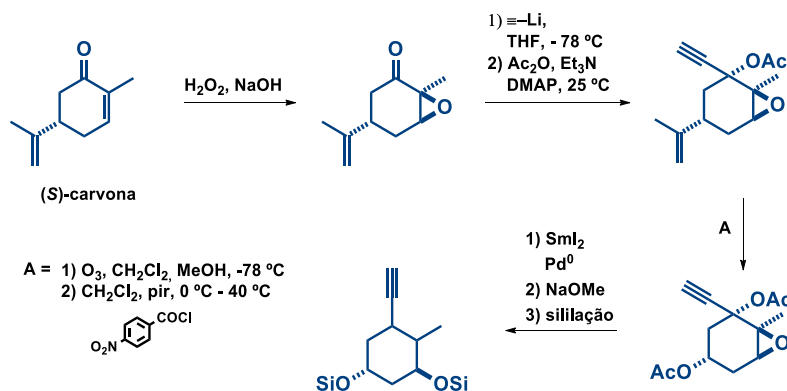
Também o grupo de Mouriño desenvolveu uma via de síntese para o precursor do anel **A** a partir d (R)-carvona comercial. Os passos chave envolvem a rotura do epóxido protegido e preparação do triflato vinílico. A síntese do triflato final é conseguida em 8 passos, com um rendimento total de 29% (Esquema 12).⁵³⁻⁵⁴



Esquema 12 – Via de Mouriño para a obtenção do precursor do anel A.

1.11.3. Precursores cílicos

Lythgoe *et al.*⁵⁵ desenvolveu outro método de obtenção do precursor do anel **A**, que mais tarde foi melhorado pelos grupos de Mouriño⁵⁶⁻⁵⁷ e Okamura.⁵⁸⁻⁵⁹ Neste caso o precursor obtém-se em 5 passos a partir da (S)-carvona, com um rendimento global de 37% (Esquema 13). O passo chave consiste na reação de eliminação redutiva com iodeto de samário (II) (SmI_2) do acetato propargílico com posterior abertura do epóxido para dar origem ao derivado de sililado.



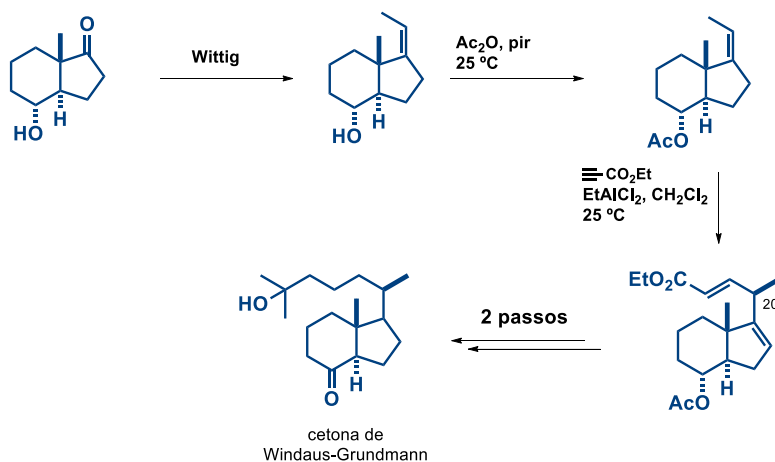
Esquema 13 – Via de Lythgoe para a obtenção do precursor do anel A.

1.11. Estratégias de Síntese da cadeia lateral

Como referido anteriormente, as modificações na cadeia lateral são provavelmente as mais efetuadas nos análogos da 1,25D, de modo que têm sido desenvolvidas estratégias que simplifiquem a construção das mesmas.

1.12.1. Via de Uskokovic

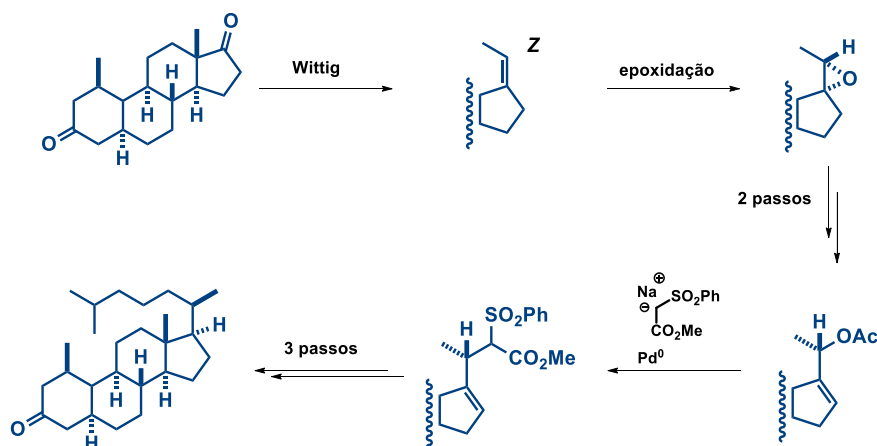
Uskokovic et al. em 1982 conseguiu introduzir com sucesso a cadeia lateral num precursor do biciclo CD. Via reação de Wittig foi possível obter a olefina inicial Z desejada, entre o precursor e um íleto de fósforo. Após acetilação e redução posterior, na presença de dicloreto de etilaluminio, obtém-se um éster com estereoquímica natural em C-20, que será posteriormente convertido na cetona de Windaus-Grundmann desejada (Esquema 14).⁴⁶



Esquema 14 – Via de Uskokovic para introdução da cadeia lateral.

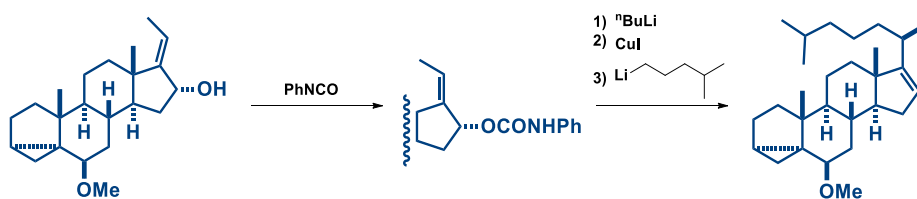
1.12.2. Via de Trost

Trost *et al.* propuseram a introdução da cadeia lateral no colestano via química de Pd. Inicialmente ocorre reação de Wittig para a formação da olefina inicial Z, com vista na formação da cadeia lateral. O passo chave está na alquilação alílica via geração de um complexo intermediário de Pd- π -alilo, a partir de acetatos alílicos com tratamento com Pd⁰ (Esquema 15).⁶⁰



Esquema 15 – Via de trost para introdução da cadeia lateral.

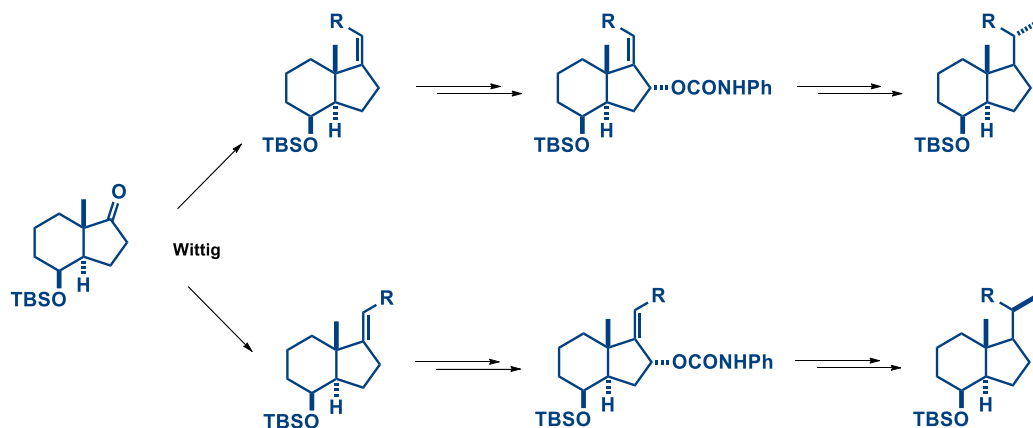
Outra metodologia desenvolvida por Trost permite a formação da cadeia lateral via reação S_N2'-syn via química de cupratos (Esquema 16). Aqui, ocorre formação inicial do carbamato *in situ* e posterior alquilação, via química de cupratos.⁶¹



Esquema 16 – Via de Trost para a introdução da cadeia lateral via reação S_N2'-syn e química de cupratos.

1.12.3. Via de Mouriño

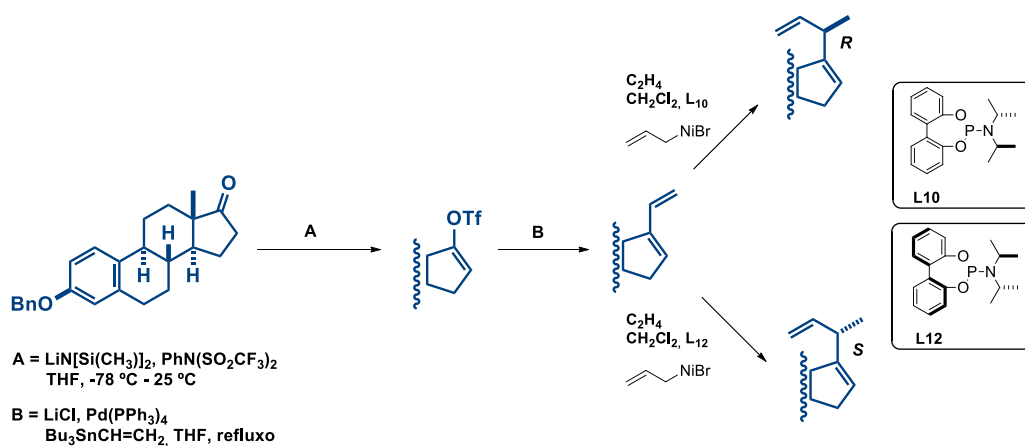
Também o grupo de Mouriño desenvolveu uma estratégia igual à de Trost, via reação S_N2'-syn assistida por cupratos. Neste caso é possível obter configuração em C-20 (*R*) ou (*S*), dado que a estabilidade do ileto usado na reação de Wittig proporciona o produto desejado (Esquema 17).^{37, 62}



Esquema 17 – Via de Mourião para a introdução da cadeia lateral.

1.12.4. Via de RajanBabu

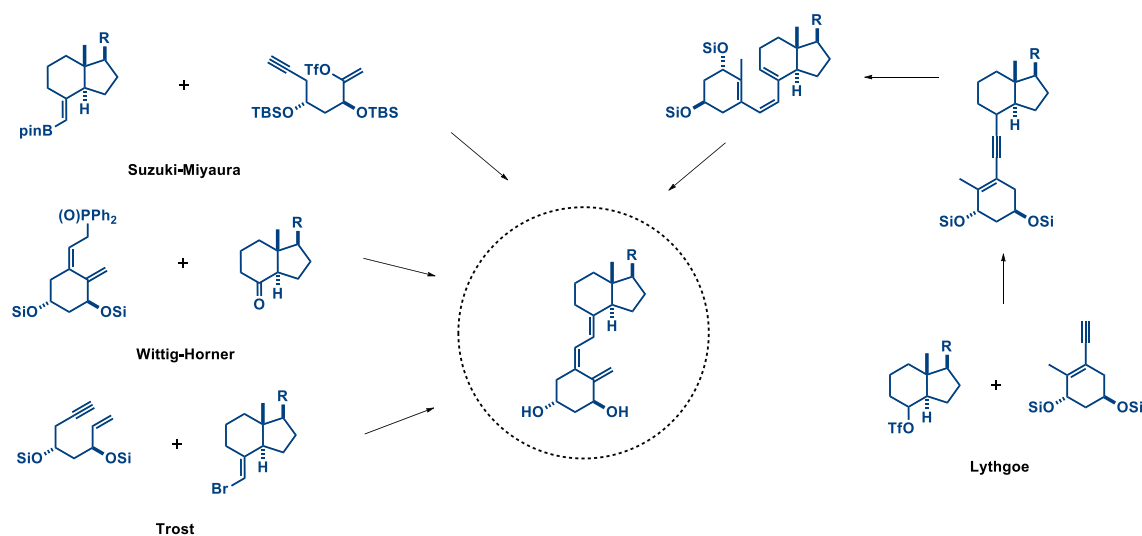
RajanBabu, em 2008, desenvolveu uma estratégia para introdução da cadeia lateral com a possibilidade de escolher a configuração em C-20. O passo chave está na hidrovinilação assimétrica catalizada por Ni, na presença de ligandos específicos. Neste trabalho foi demonstrado que com o uso de diferentes ligandos específicos é possível obter tanto derivados C-20 (*R*) ou (*S*), sem produção do outro isômero (Esquema 18).⁶³



Esquema 18 – Via de RajanBabu para a introdução da cadeia lateral.

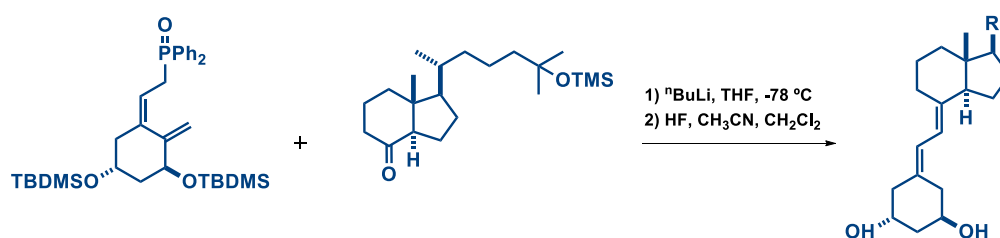
1.12. Vias de síntese de análogos da 1,25D

A grande importância biológica da 1,25D e seus respectivos análogos originou um grande interesse por parte da comunidade científica para desenvolver vias de síntese dos mesmos de forma eficaz. As vias mais utilizadas têm em comum um acoplamento convergente de um fragmento que contém o biciclo **CD**-cadeia lateral com outro fragmento que contenha o anel **A** (Esquema 19).



Esquema 19 - Principais vias de acesso ao sistema triênico.

1.9.1. Via de Wittig-Horner

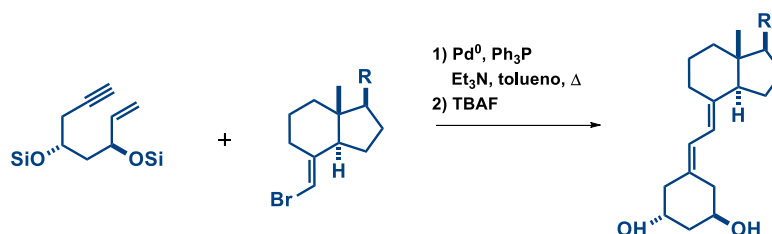


Esquema 20 – Via de Wittig-Horner para a formação do sistema triênico.

Esta metodologia de síntese foi descrita inicialmente por Lythgoe e col.⁶⁴, sendo posteriormente melhorada, a nível de condições de reação, por Hoffmann-LaRoche^{65 66} e também por Mouriño e colaboradores.⁶⁷ Consiste no acoplamento, a baixa temperatura, entre o óxido de fosfina e uma cetona tipo Grundmann⁶⁸ para formar o sistema triênico do análogo da 1,25D. Esta via é especialmente útil na preparação de

análogos modificados no bilico **CD** e/ou cadeia lateral. Tem como inconveniente o elevado número de passos associados a preparação do fragmento inferior.

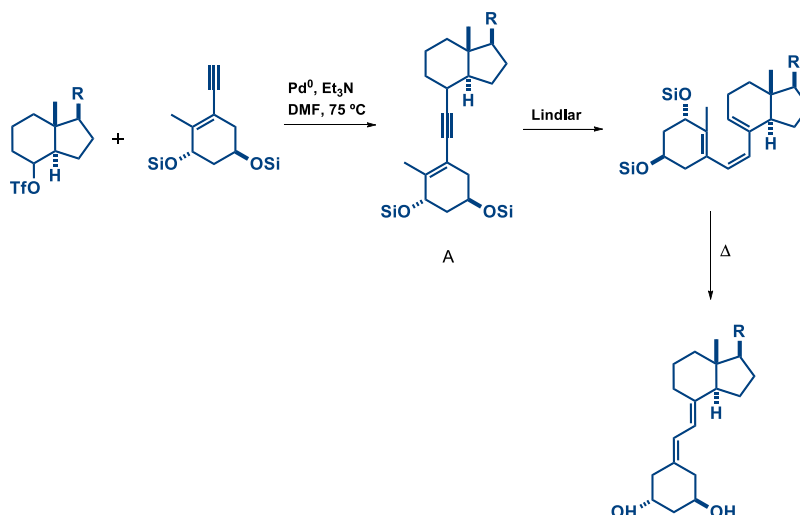
1.9.2. Via de Trost



Esquema 21 – Via de Trost para a formação do sistema triénico.

Descrita inicialmente por Trost, trata-se de uma ciclização-acoplamento catalizada por $\text{Pd}(0)$. O sistema triénico é conseguido via reação entre um derivado de silano e um derivado de bromo vinílico, na presença de trietilamina e uma quantidade catalítica de $\text{Pd}(0)$ em tolueno, a altas temperaturas. É usada essencialmente para análogos modificados no anel **A**. No entanto, há que ter em conta que a sua utilização pode transformar análogos em prévitamina D, devido a isomerização térmica associada a alta temperatura usada na reação.⁶⁹

1.9.3. Via de Lythgoe

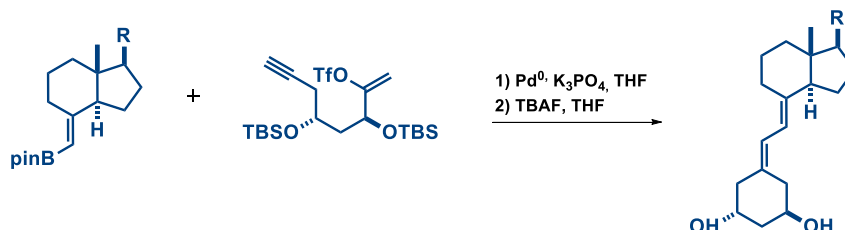


Esquema 22 – Via de Lythgoe para a formação do sistema triénico.

Inicialmente descrita por Lythgoe, tendo sido melhorada pelos grupos de investigação de Santiago⁷⁰ e Okamura.⁵⁹ Obtém-se o precursor A via acoplamento com $\text{Pd}(0)$ entre o derivado de silano e um derivado de enoltriflato. Seguidamente, hidrogena-

se parcialmente a ligação tripla. Finalmente, via isomerização térmica da previtamina D, obtém-se o análogo pretendido. Este acoplamento é reconhecido como um dos mais importantes métodos para a síntese da vitamina D ou seus análogos, dado que permite modificações no anel A, sistema triénico e biciclo CD e também permite a síntese de previtamina D.⁴⁰

1.9.4. Via de Suzuki-Miyaura



Esquema 23 – Via de Suzuki-Miyaura para a formação do sistema triénico.

Trata-se de uma carbociclização-acoplamento catalizada por Pd(0). Esta é uma nova estratégia, descrita pelo grupo de investigação de Mouriño e colaboradores, que permite a construção do sistema triénico mediante um processo de ciclização-acoplamento de Suzuki com um éster borónico do biciclo CD. Tem particular interesse dado que permite o uso de grupos hidroxilo e éster na cadeia lateral, sob condições suaves de reação.⁵⁴

2. Âmbito do projeto, objetivo e plano de trabalho

2.1. Âmbito do projeto

O presente trabalho foi realizado no âmbito do Mestrado em Química da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, ao abrigo do programa Erasmus, no intuito de desenvolver novos análogos da vitamina D como potenciais agentes anti tumorais. A investigação foi realizada no Departamento de Química Orgânica da Faculdade de Química da Universidade de Santiago de Compostela, sob a orientação do Prof. Dr. António Mouriño, em colaboração com o Prof. Dr. Enrique Borges, do Departamento de Química e Bioquímica da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto.

2.2. Objetivo

De acordo com a revisão bibliográfica exposta neste capítulo, os análogos da 1,25D têm especial interesse pela possível aplicação no tratamento de doenças que afetam a população atual.

Neste projeto foi proposta uma via sintética para a obtenção de precursores avançados do calcitriol, nomeadamente do fragmento superior (biciclo **CD**) e cadeia lateral. Estes precursores têm como finalidade futura a obtenção do análogo **A** (Figura 7) que apresenta configuração epi nas posições C-14 e C-18, possui insaturação na ligação C-17 – C-20 e apresenta a cadeia lateral alongada. O análogo em questão foi previsto através de cálculos de *docking*, realizados anteriormente no grupo de investigação, mostrando alta afinidade para com o seu recetor VDR.

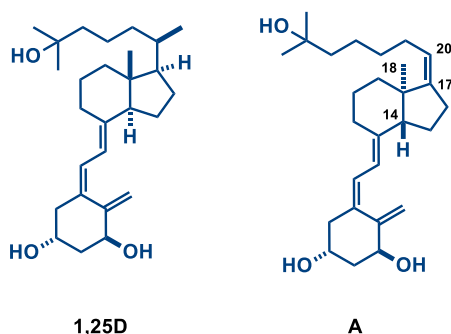


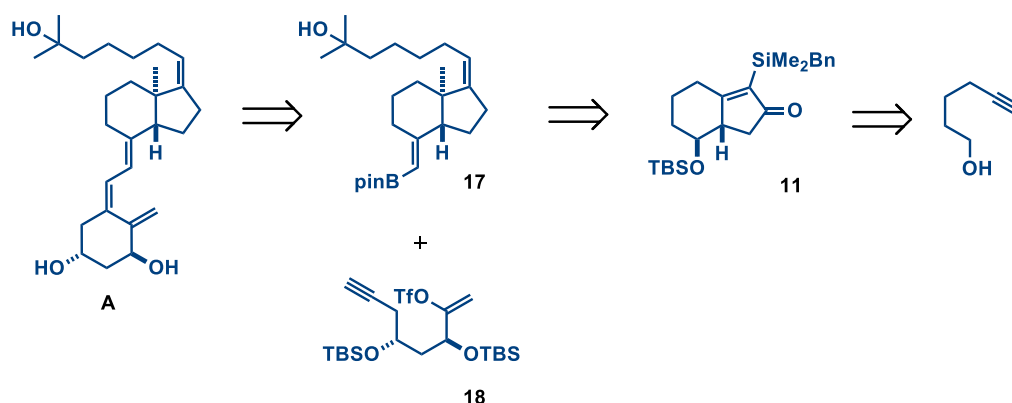
Figura 7 – Vitamina D e respetivo análogo.

2.3. Plano de trabalho

Através da análise retróssintética (Esquema 24) identificaram-se os dois precursores finais que seriam acoplados para formar o análogo pretendido. Neste projeto foi proposto a obtenção do precursor **17**.

Para tal, delineou-se um plano de trabalho que conduzissem à síntese do precursor pretendido, sendo que algumas das metodologias utilizadas já tinham sido desenvolvidas anteriormente pelo grupo de investigação.

A obtenção do precursor **17** envolveria três aspetos importantes, a formação do sistema *trans*-hidrindânico e posterior inserção da cadeia lateral. Para a obtenção do sistema *trans*-hidrindânico foi usada como reação chave a reação de Pauson-Khand (formação da cetona **11**). Esta cetona tem a sua origem no hex-5-in-1-ol comercial **1**, sendo este a substância de partida usada.



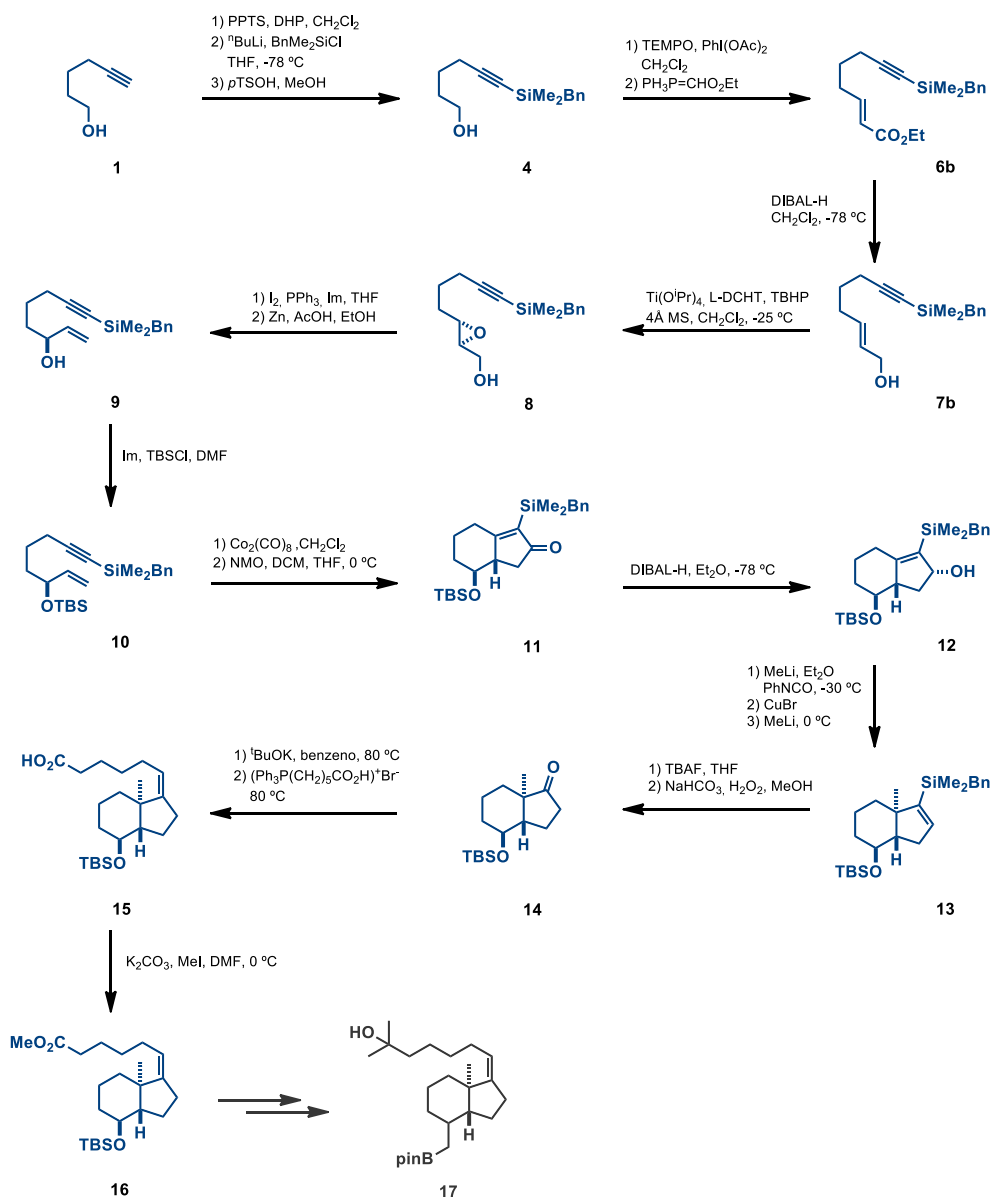
Esquema 24 – Análise retróssintética para a obtenção do análogo A.

II. Discussão de Resultados

1. Estratégia e plano sintético

O grupo de investigação de Santiago ambiciona a obtenção do composto **17**, precursor do análogo **A** referido anteriormente. No presente projeto foi conseguida a obtenção e caracterização do precursor **16**, pós-representado.

A linha de síntese seguida para a obtenção do éster precursor **16** engloba 12 passos, partindo inicialmente de hex-5-in-1-ol comercial (Esquema 25).



Esquema 25 – Estratégia e plano sintético usado para a obtenção do éster **16** a partir do composto de partida comercial hex-5-in-1-ol.

Inicialmente protegeu-se regiosseletivamente o hex-5-in-1-ol com um grupo silano. Seguidamente, obteve-se o éster **6b** através de uma reação *one-pot* de oxidação seguida de reação de Wittig. Através de redução com DIBAL-H formou-se o álcool alílico **7b**, que posteriormente foi sujeito a epoxidação assimétrica de Sharpless, usando como auxiliar quiral L-DCHT para dar o epóxido **8**. O álcool alílico **9** foi obtido através de iodação seguida de redução auxiliada por zinco do iodo-epóxido formado, sendo posteriormente protegido com TBS para dar o composto **10**. Após obtenção deste composto obteve-se a cetona α,β -insaturada **11**. Para tal utilizou-se a reação de cicloadição de Pauson-Khand. O composto **12** foi obtido por redução com DIBAL-H.

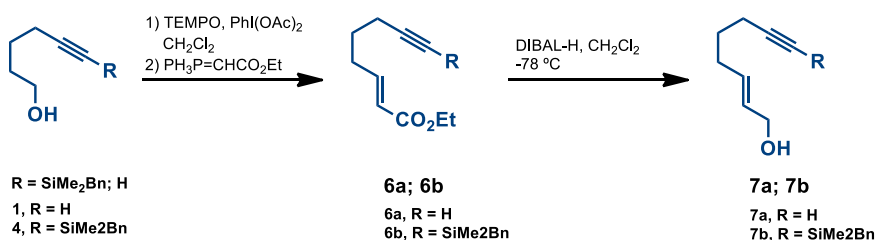
Para a introdução do grupo metilo levou-se a cabo uma substituição alílica S_N2' -syn assistida por cupratos, para formar o composto **13**. Neste caso foram estudadas as condições ideais para otimização da reação.

Posteriormente obteve-se a cetona **14** via oxidação de Tamao-Fleming, na qual se introduziu parte da cadeia lateral, via reação de Wittig, obtendo-se o composto **15**. Finalmente, obteve-se o precursor pretendido **16**, via esterificação, usando iodo metano na presença de carbonato de potássio e DMF.

2. Trabalho realizado

2.1. Síntese dos álcoois alílicos 7a e 7b

A partir do composto comercial hex-5-in-1-ol tentou-se inicialmente obter o álcool alílico **7a** ($R = H$). No entanto os rendimentos obtidos nos dois passos reacionais foram relativamente baixos, provavelmente devido à volatilidade associada aos compostos (**6a** e **7a**) em questão. Para tentar minimizar este aspeto decidiu-se silar a ligação tripla do hex-5-in-1-ol antes de realizar as duas reações para a obtenção do álcool alílico **7b** ($R = SiMe_2Bn$) (Esquema 26).



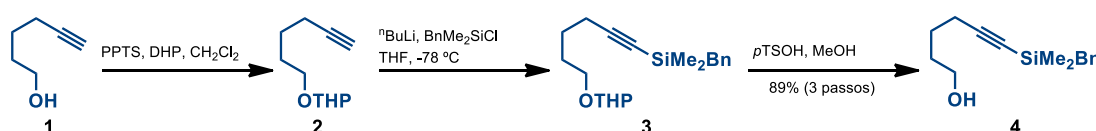
Esquema 26 – Síntese do álcool alílico **7**.

Para tal optou-se por adicionar inicialmente um grupo protetor à ligação tripla do hex-5-in-1-ol antes de esterificar, obtendo assim o álcool **4**.

A adição do grupo protetor seria necessária em passos mais avançados da síntese, no entanto, quanto mais tarde a sua introdução na molécula, mais económica seria a síntese, uma vez que seria utilizado menor quantidade de agente protetor.

2.1.1. Proteção do hex-5-in-1-ol comercial

Para evitar problemas de volatilidade em passos posteriores decidiu-se sililar previamente o grupo alcino do álcool **1**, seguindo o procedimento descrito na literatura.⁷¹ Optou-se por usar o grupo protetor (SiMe₂Bn) atendendo a experiências realizadas anteriormente no grupo de investigação, que demonstraram a sua compatibilidade com etapas mais avançadas da síntese (Esquema 27).



Esquema 27 – Proteção do álcool comercial hex-5-in-1-ol.

Para tal iniciou-se a síntese com a proteção do grupo álcool com DHP na presença de *p*-toluenosulfonato de piridínio. Após o tratamento corrente metalou-se com ⁿBuLi em THF, a -78 °C, e adicionou-se cloreto de dimetilbenzilsilano para obter o composto sililado **3**. Finalmente, desprotegeu-se a função álcool com ácido *p*-toluenosulfónico em metanol, em quantidade catalítica, para se obter o álcool **4**. No final da reação adicionou-se Et₃N, importante para a neutralização do ácido *p*TSA, e procedeu-se à purificação por cromatografia em coluna. O rendimento global dos três passos foi de 89%.

A obtenção do composto foi confirmada por análise de RMN (¹H, ¹³C e DEPT) e por EMAR (ESI-TOF⁺). Na Figura 8 estão assinalados os desvios químicos de RMN mais relevantes.

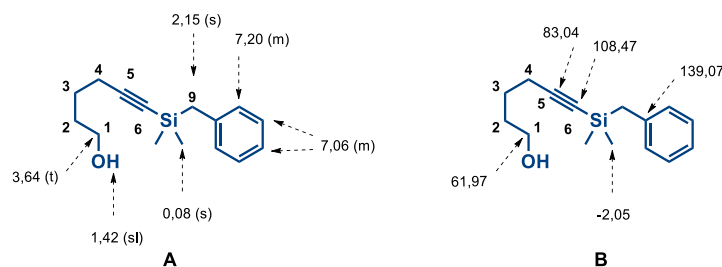


Figura 8 – Desvios químicos característicos de RMN (ppm), para o composto **4**; **A** - ^1H RMN e **B** - ^{13}C RMN.

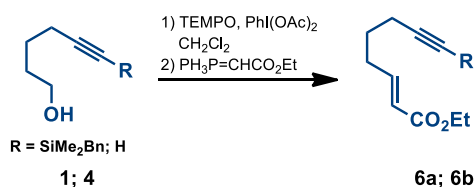
Pela análise do espectro de ^1H RMN verifica-se o aparecimento de dois multipletos correspondentes ao grupo benzilo ($\delta = 7,24 - 7,15$ ppm e $\delta = 7,10 - 7,01$ ppm) e de dois singletos a campos mais altos referentes aos grupos metílicos e H-9. De referir também o desaparecimento do sinal correspondente ao hidrogénio propargílico H-6. Também se verifica um sl ($\delta = 1,42$ ppm) referente ao protão do álcool.

No caso dos desvios de ^{13}C e DEPT de referir a presença dos picos característicos do grupo benzilo ($\delta = 139,07$ ppm), bem como dos referentes aos grupos metilo ($\delta = -2,05$ ppm). De referir ainda o desaparecimento do pico do protão de Cq-5 ($\delta = 83,24$ ppm) no espectro de DEPT. Neste caso, por análise do DEPT, confirma-se a existência de um pico de C_q para o C-6 ($\delta = 108,47$ ppm), dado que este não aparece no DEPT.

A análise por EMAR permitiu a deteção de um pico a $m/z = 269,1338$ u.m.a., compatível com o ião molecular formando um aduto com Na^+ , $[\text{M}+\text{Na}]^+$, m/z esperado = $269,1332$ u.m.a..

2.1.2. Obtenção dos ésteres **6a** e **6b**

A esterificação dos compostos **1** e **4** fez-se via reação *one-pot* de oxidação seguida de reação de Wittig (Esquema 28). Para tal seguiu-se o procedimento descrito na literatura.⁷²



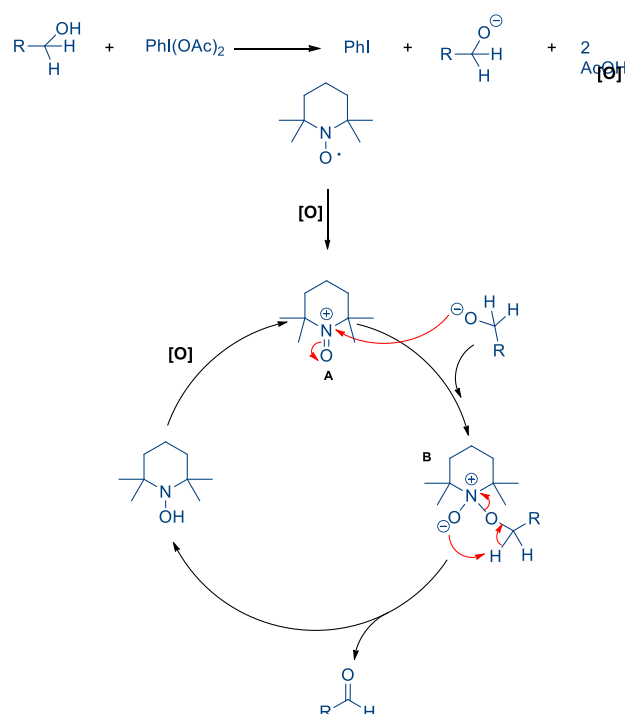
Esquema 28 – Síntese dos ésteres **6a** e **6b**.

2.1.2.1. Oxidação com TEMPO

Na presença de quantidades catalíticas de TEMPO, em combinação com $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ é possível oxidar álcoois primários ou secundários a aldeídos e cetonas. Este procedimento mostra também ser altamente seletivo na oxidação de álcoois primários a aldeídos, sem ocorrência de sobre oxidação a compostos carbonilo. ⁷³

Neste caso, oxidou-se o álcool primário a aldeído.

O mecanismo proposto para a oxidação de álcoois a compostos carbonilo com TEMPO e $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ vem representado no Esquema 29.



Esquema 29 – Mecanismo proposto de oxidação com TEMPO.

Inicialmente ocorre uma dismutação do TEMPO a um sal de oxoamónio (**A**). Esta dismutação é catalizada por AcOH , gerado inicialmente por uma troca de ligandos entre o $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ e o álcool que se pretende oxidar [O].

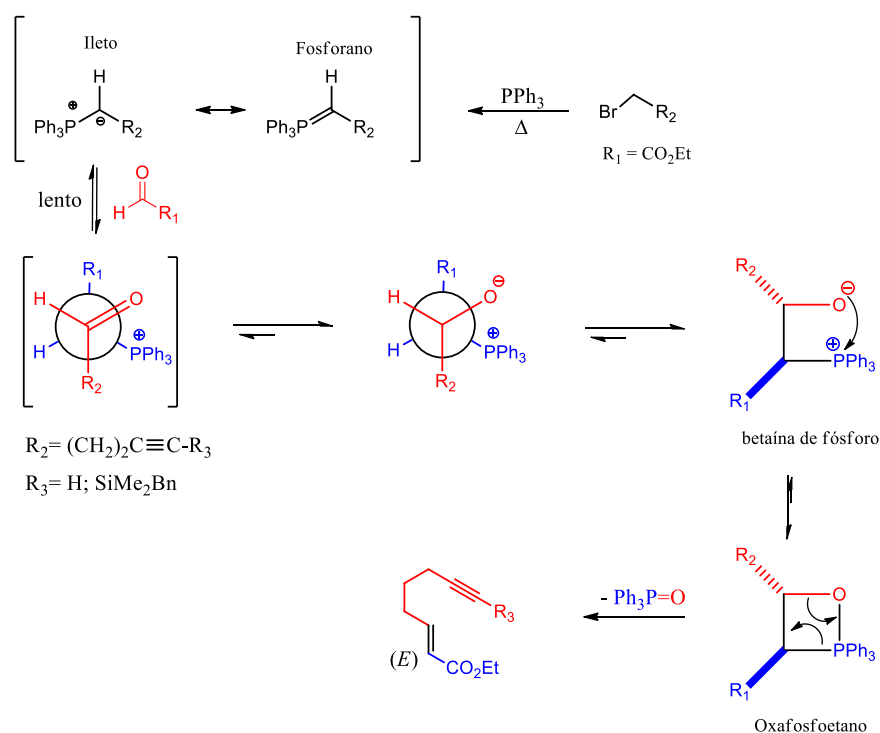
O sal de oxoamónio desempenha a função de oxidante primário (**B**) do álcool ao correspondente aldeído. Por outro lado, ocorre também oxidação do sal a TEMPO, por parte do $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, que funciona como oxidante secundário, regenerando-se assim o catalisador. ⁷³

A reação foi acompanhada por CCF e evoluiu até que todo o álcool inicial tenha sido oxidado a aldeído. Uma vez consumida toda a substância de partida, procedeu-se ao passo seguinte (Reação de Wittig).

2.1.2.2. Reação de Wittig

A reação de Wittig foi pela primeira vez proposta em 1950 por G. Wittig e G. Geissler, envolvendo a formação de olefinas a partir de compostos carbonílicos e iletos de fósforo (fosforanos).⁴²

No Esquema 30, está esquematizado o mecanismo proposto para a reação de Wittig com o ileto estabilizado **5**.



Esquema 30 – Mecanismo proposto para reação de Wittig com iletos estabilizados.

O reagente ativo nesta transformação é o ileto de fósforo, que se obtém a partir da reação de substituição nucleofílica ($\text{S}_{\text{N}}2$) entre um sal de fosfônio e um haloalcano. Neste caso fez-se reagir trifenilfosfina e bromoacetato de etilo, tendo-se formado com 88% o ileto estabilizado **5**. Este cicliza em conjunto com o carbonilo para formar um intermediário. Este intermediário, dependendo da estabilidade do ileto, pode sofrer um rearranjo rápido para dar um alceno Z, ou, neste caso, formar a betaina de fósforo, via rotura da ligação P-O, que pode evoluir para formar outro intermediário (oxafosfoetano).

Este intermediário, por sua vez, pode evoluir para uma conformação mais estável, dando lugar ao alceno *E*, via beta-eliminação, de menor impedimento estereoquímico.

Como foi referido acima, a estabilidade dos iletos depende da natureza dos seus substituintes. Iletos estabilizados produzem predominantemente olefinas *E*, enquanto que os não estabilizados conduzem a olefinas *Z*.

Em iletos estabilizados o haloalcano precursor têm pelo menos um grupo substituinte aceitador de eletrões ($-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, CN, COR, etc.), enquanto que iletos não estabilizados normalmente têm apenas substituintes alquila, que não estabilizam a carga formal negativa no carbono. Os que possuem pelo menos um substituinte aril ou alquênico são considerados iletos semi estabilizados.⁴²

Neste caso, dado que o ileto de fósforo usado é estabilizado, forma-se a olefina *E*, produzindo o éster desejado **6a** ou **6b**, sendo que se confirmou este facto via ^1H RMN, como se descreve na secção seguinte (2.3.3).

2.1.2.3. Influência do grupo protetor na esterificação

Como referido anteriormente, começou-se por esterificar o hex-5-in-1-ol sem grupo protetor acoplado. Mais tarde, no sentido de otimização do processo sintético, adicionou-se o grupo protetor antes de esterificar, tendo-se realizado um total de dois ensaios para cada composto, ou seja, repetiu-se a reação duas vezes para cada substituinte ($-\text{H}$ ou $-\text{SiMe}_2\text{Bn}$).

Os resultados obtidos para a esterificação dos álcoois **1** e **4** estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 – Rendimentos obtidos para a esterificação dos álcoois **1** e **4**.

-R	η_1 (%)	η_2 (%)
-H	20	59
$-\text{SiMe}_2\text{Bn}$	83	94

A partir dos obtidos para as duas esterificações, como previsto, verificou-se que a adição inicial do grupo silano (**6b**) aumentou significativamente o rendimento da reação. Isto dever-se-á à provável diminuição do carácter volátil da molécula **6b** ($\text{R} = \text{SiMe}_2\text{Bn}$).

Os compostos **6a** e **6b** obtidos foram confirmados por análise de RMN (^1H e ^{13}C e DEPT) e por espectrometria de massas (ESI-TOF $^+$), para o composto **6b**.

Nas Figuras 9 e 10 estão representados os desvios químicos de RMN mais relevantes correspondentes a cada composto.

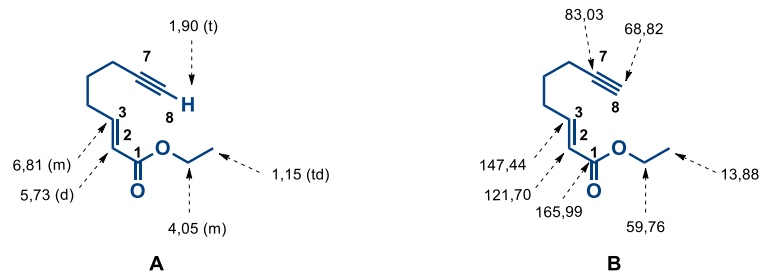


Figura 9 – Desvios químicos característicos de RMN (ppm) para o composto **6a**; **A** - ^1H RMN e **B** - ^{13}C RMN.

De referir a presença dos sinais de protão para o composto **6a** correspondentes à ligação dupla da olefina, nomeadamente um multipeto de 6,90 ppm a 6,73 ppm (H-3) e de um duplete a 5,73 ppm (H-2). É visível o sinal correspondente ao protão H-8 a campos altos (m, δ = 1,91 – 1,87 ppm). Os restantes protões da cadeia aparecem sob a forma de multipletos. De referir a presença dos sinais correspondentes aos protões do grupo etilo (δ = 4,05 ppm e 1,15 ppm).

No caso da análise dos espectros de ^{13}C RMN e DEPT de referir o sinal a 147,44 ppm (C-3) e 121,70 ppm (C-2), correspondentes aos carbonos da olefina. É visível o sinal do C-8 (δ = 68,82 ppm). De referir ainda a presença do pico C_q a 165,99 ppm correspondente ao carbonilo e aos sinais de carbono do grupo etilo (δ = 59,76 ppm e 13,88 ppm). Também se identificam os restantes sinais referentes aos carbonos da cadeia.

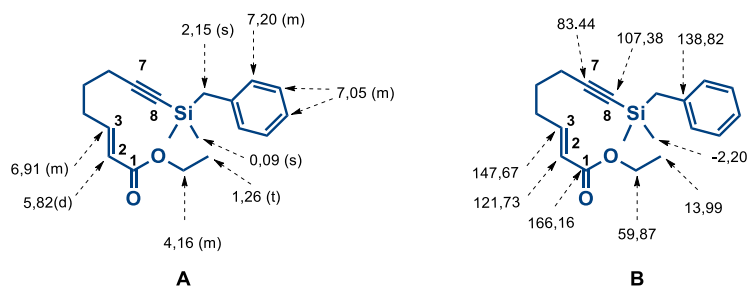


Figura 10 – Sinais característicos de RMN (ppm) para o composto **6b**; **A** - ^1H RMN e **B** - ^{13}C RMN.

No caso do composto **6b** também estão presentes os sinais correspondentes à ligação dupla e ao sinal de C_q do carbonilo e grupo etilo, bem como os sinais

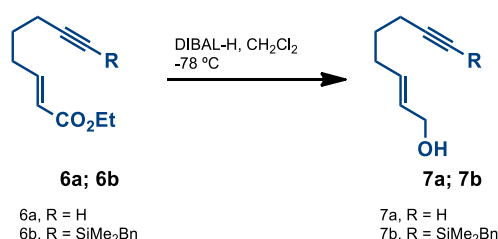
característicos do grupo protetor silano. De referir que estes sinais não sofrem grandes alterações nos desvios químicos correspondentes, comparativamente com a molécula anterior.

Por análise das constantes de acoplamento dos hidrogénios do carbono 2 de ambos os compostos sintetizados (15,6 Hz nos dois casos) verifica-se que os hidrogénios da ligação dupla estão em posição *trans*, dado que as constantes de acoplamento estão entre 15 e 18 Hz.⁷⁴ Confirma-se assim a isomeria *E* dos compostos, teoricamente esperada.

A análise por EMAR permitiu a deteção de um pico a $m/z = 337,1597$ u.m.a., compatível com o ião molecular formando um aduto com Na^+ , $[\text{M}+\text{Na}]^+$, m/z esperado = 337,1594 u.m.a..

2.1.3. Síntese dos álcoois 7a e 7b

Procedeu-se à redução dos ésteres **6a** e **6b**, usando DIBAL-H como reagente redutor (Esquema 31). Para tal seguiu-se o procedimento descrito na literatura.⁷²



Esquema 31 – Síntese dos álcoois alílicos **7a** e **7b**.

Para a formação do álcool alílico foi necessário a adição de 2 eq. de DIBAL-H, caso contrário a redução seria apenas a aldeído. Neste caso também se fez dois ensaios com cada um dos ésteres **6a** e **6b**. Os resultados estão sumarizados na Tabela 2.

Tabela 2 – Rendimentos obtidos para a redução dos ésteres **6a** e **6b**.

-R	η_1 (%)	η_2 (%)
-H	52	71
-SiMe ₂ Bn	93	95

Aqui também o álcool alílico com o grupo silano apresentou melhor rendimento.

De referir que a adição de umas gotas de HCl (10%) durante o tratamento corrente é fundamental dado que ao adicionar NaCl forma-se uma emulsão espessa, que torna as extrações complexas e, a adição controlada de ácido, permite o desaparecimento da emulsão e consequentemente melhores resultados na síntese.

A identidade dos compostos **7a** e **7b** obtidos foi confirmada por análise de RMN (^1H e ^{13}C e DEPT) e por espetrometria de massas (ESI-TOF⁺), para o composto **7b**. Nas Figuras 11 e 12 estão representados os desvios químicos de RMN mais relevantes correspondentes a cada composto.

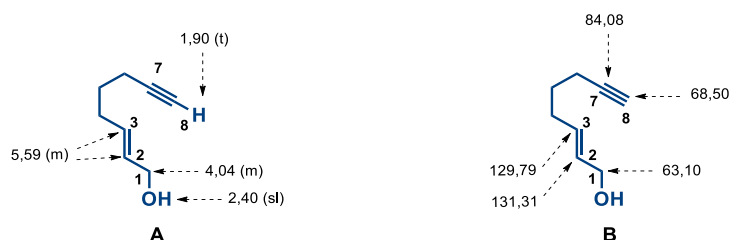


Figura 11 – Desvios químicos característicos de RMN (ppm) para o composto **7a**; **A** - ^1H RMN e **B** - ^{13}C RMN.

Por análise dos espetros de protão do composto **7a** verifica-se o desaparecimento dos sinais correspondentes ao grupo éster e aparecimento de um multipeto ($\delta = 4,04$ ppm) referente aos protões H-1. Neste caso os protões H-2 e H-3 da olefina aparecem juntos, sob a forma de multipeto ($\delta = 5,68 - 5,49$ ppm) e o protão H-8 aparece sob a forma de tripleto ($\delta = 1,90$ ppm). De referir também a existência de um singleto largo ($\delta = 2,40$ ppm), correspondente ao hidrogénio do álcool.

Pela análise dos espetros de ^{13}C RMN e DEPT identifica-se o sinal do C-1 ($\delta = 63,10$ ppm) e desaparecimento dos sinais correspondentes ao grupo éster. Também são visíveis no espetro dois picos referentes aos carbonos C-2 e C-3 da olefina ($\delta = 131,31$ ppm e $129,79$ ppm, respetivamente).

Também se verificam os restantes sinais da cadeia, identificados na molécula anterior.

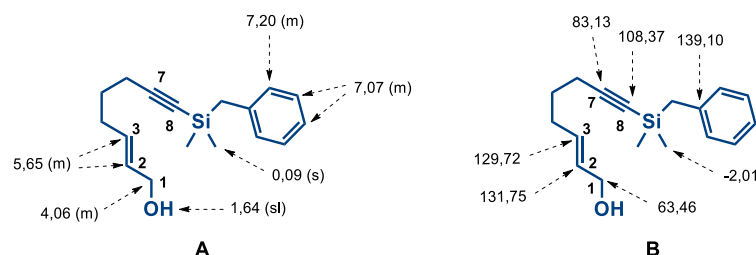


Figura 12 – Desvios químicos característicos de RMN (ppm) para o composto **7b**; **A** - ^1H RMN e **B** - ^{13}C RMN.

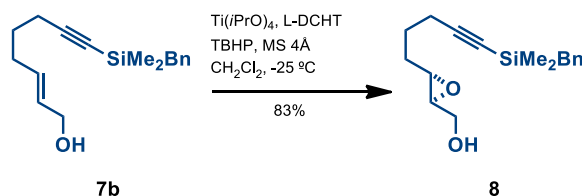
No caso do composto **7b** os desvios mencionados acima também são visíveis, bem como os relativos ao grupo silano. Também se verificam todos os sinais de próton e carbono da cadeia, referidos anteriormente. De referir que estes sinais não sofrem grandes alterações nos desvios químicos correspondentes, comparativamente com a molécula anterior.

A análise por EMAR permitiu a deteção de um pico a $m/z = 295,1498$ u.m.a., compatível com o ião molecular formando um aduto com Na^+ , $[\text{M}+\text{Na}]^+$, m/z esperado = 295,1488 u.m.a..

Após a obtenção dos álcoois alílicos **7a** e **7b** e, com base nos rendimentos obtidos, decidiu-se prosseguir a síntese com o composto **7b**.

2.2. Síntese do epóxido **8**

A partir do álcool alílico **7b** obteve-se o epóxido **8**, por epoxidação assimétrica de Sharpless, seguindo o procedimento descrito na literatura⁷², com 83% de rendimento (esquema 32). Este passo é essencial para a obtenção da configuração desejada no biciclo **CD**, dado que este passo é o responsável pela configuração *S* do carbono 4' do composto **16**.



Esquema 32 – Síntese do epóxido **8**.

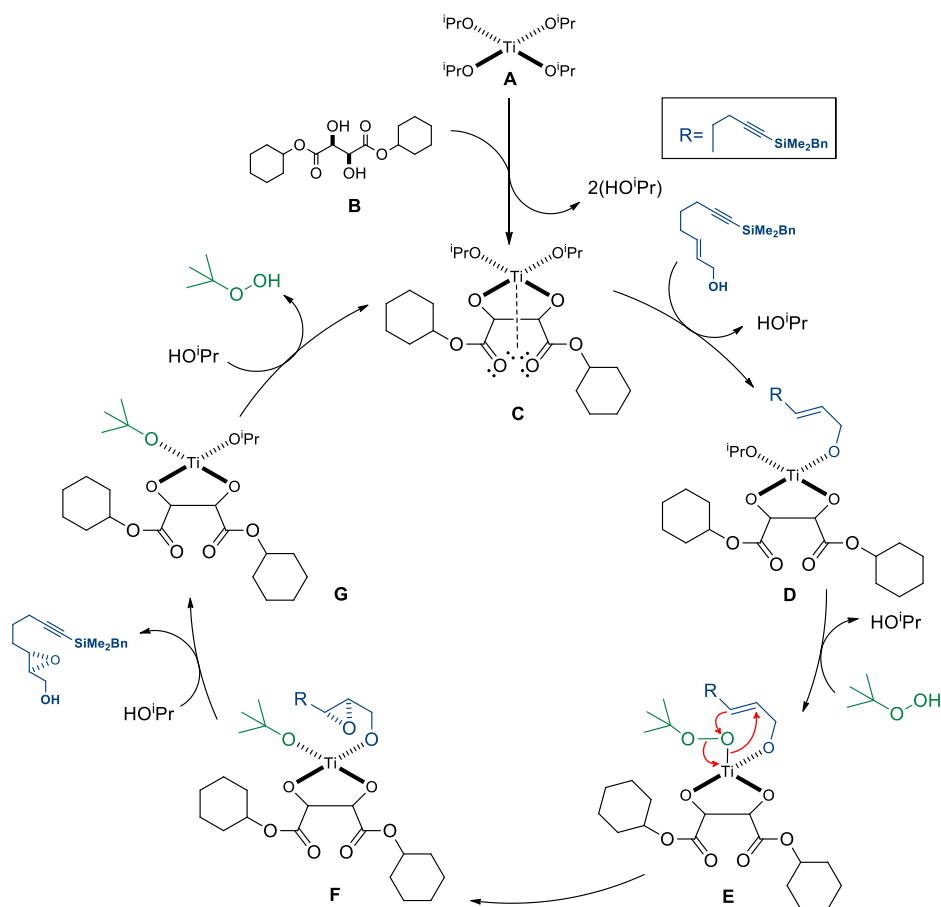
Descoberta em 1980 por K.B. Sharpless e T. Katsuki, a epoxidação assimétrica de Sharpless permite a epoxidação de uma variedade de álcoois alílicos com alto

rendimento e excesso enantiomérico (> 90% e.e.). Tal é possível ao fazer reagir tetraisopropóxido de titânio ($\text{Ti}(\text{iPrO})_4$), um tartarato opticamente ativo, e hidroperóxido de *tert*-butilo (TBHP).

Esta epoxidação é controlada pelos reagentes adicionados, dado que o uso de L ou D tartarato resulta no enantiómero (*S*) ou (*R*) correspondente.⁷⁵ Neste caso utilizou-se para a obtenção do composto (*S*) o L-diciclohexiltartarato (L-DCHT).

Para melhorar o rendimento da reação, bem como o e.e., preparou-se inicialmente um complexo, que atua como catalisador, misturando os filtros moleculares, $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ e L-DCHT em diclorometano, a -25 °C. Em seguida, canulou-se o álcool **7b** e deixou-se a mistura reacional sob agitação, adicionando por fim TBHP, não alterando a temperatura até ao fim da reação, que neste caso foi após 3h.

O mecanismo proposto para a epoxidação do composto **7b** está descrita no Esquema 33.



Esquema 33 – Mecanismo proposto para a epoxidação assimétrica de Sharpless.

Inicialmente ocorre complexação entre o tetraisopropóxido de titânio (**A**) e o tartarato (**B**) formando o composto **C**. Posteriormente, ocorre inserção do álcool alílico na esfera de coordenação (**D**) e, em seguida, ocorre troca de ligandos entre a esfera de coordenação, o álcool alílico e o hidroperóxido de *tert*-butilo (**E**) (estado de transição de epoxidação). Este último atua como agente oxidante, convertendo assim o álcool alílico no epóxido desejado (**F**), que posteriormente se liberta, formando-se o complexo (**G**). Por fim, ocorre regeneração do complexo **C**, por libertação do hidroperóxido. A estrutura exata do catalisador ativado é difícil de determinar devido à troca rápida do oxigénio entre ligandos. O modelo atualmente aceite sugere que o hidroperóxido e o álcool alílico ocupam uma posição axial na esfera de coordenação, resultando assim na enantiosseletividade desejada.⁴²

Durante o tratamento da mistura reacional é necessário adicionar controladamente a solução aquosa de FeSO_4 e ácido tartárico e deixar sob agitação pelo menos 20 minutos, para que a destruição dos peróxidos formados seja eficiente. Também a evaporação do solvente antes da purificação por coluna deve ser controlada em termos de temperatura, devido à possibilidade dos peróxidos ainda existentes explodirem. O tratamento efetuado é ligeiramente complicado devido à formação de emulsões, sendo necessárias várias extrações sucessivas para evitar perda de composto.

O composto **8** obtido foi confirmado por análise de RMN (^1H e ^{13}C e DEPT) e por espetrometria de massas (ESI-TOF⁺).

Na Figura 13 estão representados os desvios químicos de RMN mais relevantes do epóxido.

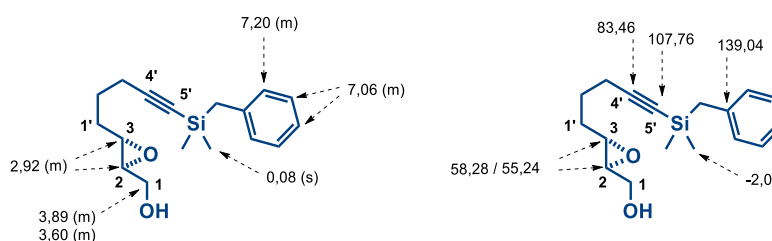


Figura 13 – Sinais característicos de RMN (ppm) para o composto **8**; **A** - ^1H RMN e **B** - ^{13}C RMN.

No caso do espetro de ^1H RMN verifica-se o desaparecimento dos sinais referentes aos prótons olefínicos de **7** e aparecimento do multipeto ($\delta = 2,93 - 2,90$ ppm) referente aos prótons H-2 e H-3 do grupo epóxi e dos sinais referentes ao prótons de H-1, que aparecem com desvios químicos diferentes, resultando em dois multipetos (δ

= 3,91 – 3,86 ppm e 3,64 – 3,55 ppm). Tal acontece devido à influência do carbono quiral adjacente que proporciona diferentes ambientes químicos para cada um dos prótons.

A partir da análise do espectro bidimensional COSY (Anexo 6) foi possível verificar a correlação entre os prótons H-1' e H-2' (m a δ = 1,72 – 1,60 ppm) com os prótons H-2 e H-3 (m a δ = 2,93 – 2,90 ppm) e H-3' (m a δ = 2,26 – 2,24 ppm). Também se verifica a correlação entre H-2 e H-3 com os dois prótons H-1 (m a δ = 3,91 – 3,86 ppm e m a δ = 3,64 – 3,65 ppm), e de H-1' e H-2' com H-3'.

No caso da co análise dos espectros de ^{13}C RMN e DEPT é de salientar o desaparecimento dos picos dos carbonos olefínicos de **7** e aparecimentos de dois picos (δ = 53,28 e 55,24 ppm) referentes aos carbonos C-2 e C-3 do grupo epóxi do composto **8**.

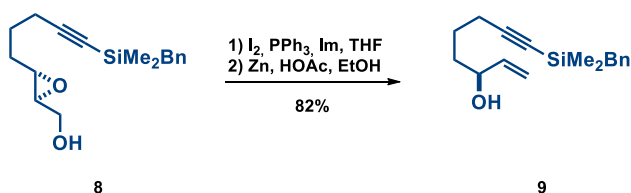
Também se verificam os restantes sinais da cadeia e grupo protetor, identificados na molécula anterior.

A análise por EMAR permitiu a deteção de um pico a m/z = 311,1450 u.m.a., compatível com o ião molecular formando um aduto com Na^+ , $[\text{M}+\text{Na}]^+$, m/z esperado = 311,1437 u.m.a..

A confirmação da pureza enantiomérica e configuração absoluta foi confirmada após a obtenção do composto **9** e **10**, como se irá descrever de seguida (secção 2.5).

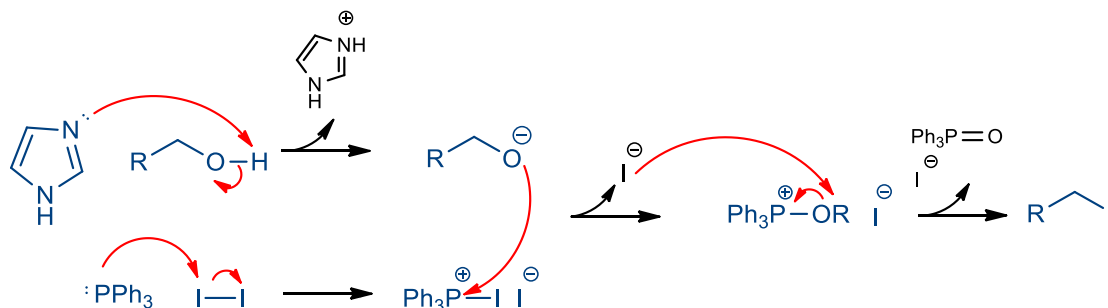
2.3. Síntese do álcool 9

A partir de uma reação *one-pot* sintetizou-se o álcool **9** a partir do epóxido **8**. Em primeiro lugar, realizou-se uma iodação do álcool (passo 1), de seguida realizou-se uma redução auxiliada por zinco do iodo-epóxido formado (passo 2). Para tal seguiu-se o procedimento descrito na literatura.⁷² O rendimento da reação foi de 82% (Esquema 34).



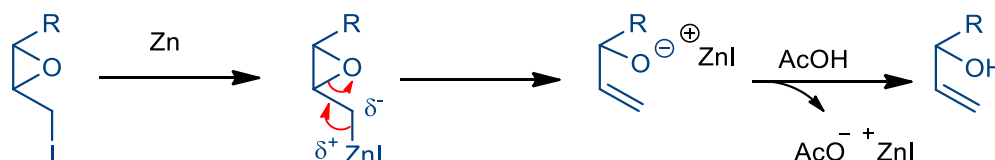
Esquema 34 – Síntese do álcool 9.

Inicialmente (passo 1), como referido acima, ocorre iodação do álcool, em meio básico. Neste passo reacional ocorre desprotonação do álcool por ataque do imidazol e formação de um sal de iodo fosfonio. Posteriormente, o álcool desprotonado ataca o sal de iodo fosfonio, resultando na formação de um intermediário. Este intermediário sofre ataque por parte do anião iodeto, ocorrendo a formação do iodoepóxido esperado, com libertação de óxido de trifenilfosfina e iodo (Esquema 35).



Esquema 35 – Mecanismo proposto para a iodação do álcool.

Após o tratamento corrente do iodoepóxido formado anteriormente, prosseguiu-se para o passo 2, para a formação do álcool desejado. O tratamento com Zn resulta na abertura do epóxido por redução, formando a olefina e um ião ZnI que vai estabilizar a carga do enolato. A adição de ácido acético no final permite a formação do álcool via protonação do enolato correspondente, com retenção da configuração (Esquema 36).⁷²



Esquema 36 – Mecanismo proposto para redução do iodo-epóxido formado a partir do epóxido 8.

De referir que entre os passos 1 e 2 é necessário purificar o intermediário obtido no passo 1 de forma rápida, para evitar a decomposição do intermediário.

Após a obtenção do sólido branco no passo 2, a sua purificação por não é eficiente dado que o excesso de trifenilfosfina é difícil de separar por coluna, devido à sua polaridade. No entanto, antes de se proceder à purificação por coluna, usando uma mistura de 5% AcOEt/Hex (eluente de baixa polaridade) é possível dissolver apenas o crude desejado com o composto pretendido, sem dissolver a trifenilfosfina. São necessárias várias lavagens com este eluente e também é necessário o uso de

ultrassons dado que há composto que fica retido na trifenilfosfina. Por meio de CCF é possível verificar quando já não existe mais composto retido na trifenilfosfina e, posteriormente concentra-se o solvente num evaporador rotativo, para se prosseguir à purificação eficiente do composto desejado. Deste modo o rendimento obtido é bastante elevado e evita-se perda de composto.

O composto **9** obtido foi confirmado por análise de RMN (^1H e ^{13}C e DEPT) e por espectrometria de massas (ESI-TOF $^+$).

Na Figura 14 estão representados os desvios químicos de RMN mais relevantes do álcool alílico.

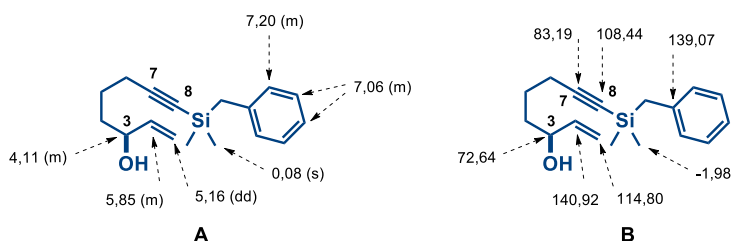


Figura 14 – Desvios químicos característicos de RMN (ppm) para o composto **9**; **A** - ^1H RMN e **B** - ^{13}C RMN.

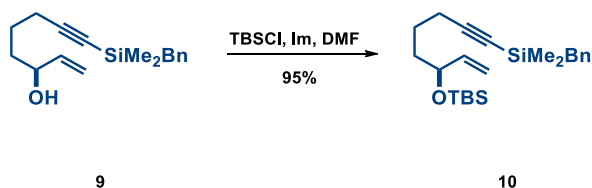
Neste caso, pela análise do espectro de ^1H RMN, verifica-se o desaparecimento do multipeto referente aos prótons do grupo epóxi de **8** e o aparecimento de um multipeto a 4,11 ppm referente ao H-3, bem como o aparecimento de um multipeto (δ = 5,95 – 5,75 ppm, H-2) e de um dd (δ = 5,16 ppm, H-1) referentes aos prótons olefínicos, que confirmam a obtenção do composto **9**.

No caso da co-análise do espectro de ^{13}C RMN e DEPT verifica-se o aparecimento de um pico (δ = 72,64 ppm) (C-3), bem como dos dois picos correspondentes à olefina C-1 e C-2 (δ = 114, 80 e 140,92 ppm, respetivamente).

A análise por EMAR permitiu a deteção de um pico a m/z = 273,1669 u.m.a., compatível com o ião molecular formando um aduto com Na^+ , $[\text{M}+\text{Na}]^+$, m/z esperado = 273,1669 u.m.a..

2.4. Síntese do derivado O-*tert*-butildimetilsilil protegido **10**

Para efeitos de síntese futuros decidiu-se proteger a função álcool de **9** por adição do grupo *tert*-butildimetilsililo (TBS). Obteve-se o composto **10** com 95% de rendimento (Esquema 37).



Esquema 37 – Proteção do álcool **9**.

Na presença de uma quantidade significativa de imidazol e 1 eq. de cloreto de *tert*-dimetilsililo (TBSCl), em DMF é possível converter facilmente e com alto rendimento álcoois a éteres de silício.⁷⁶ O único cuidado a ter é executar a reação sob atmosfera inerte devido à sensibilidade do TBSCl à água.

O composto **10** obtido foi identificado por análise de RMN (¹H e ¹³C e DEPT) e por espectrometria de massas (ESI-TOF⁺).

Na Figura 15 estão representados os desvios químicos de RMN mais relevantes do composto **10**.

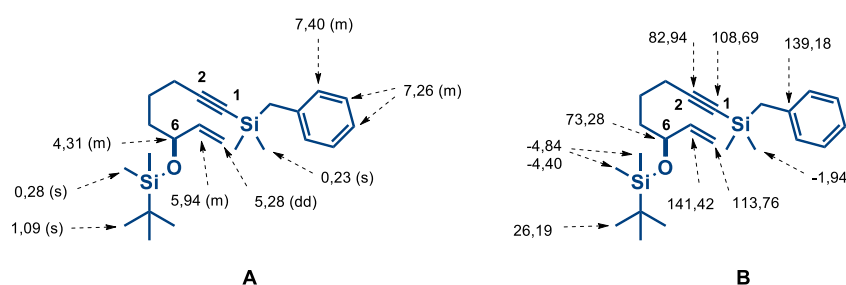


Figura 15 – Desvios químicos característicos de RMN (ppm) para o composto **10**; **A** - ¹H RMN e **B** - ¹³C RMN.

Por análise do espectro de ¹H RMN e, dada a similaridade com o seu precursor **9**, verifica-se a presença de todos os sinais referidos na secção 2.2.3, no entanto com um ligeiro desvio para campos mais baixos, ou seja há uma deslocação dos sinais para a esquerda, possivelmente influenciada pela adição do novo grupo silano. Também se verifica a existência de dois singletos de elevada intensidade a campos mais altos ($\delta = 1,0$ ppm e 0,28 ppm), característicos dos grupos metilo do TBS.

No que diz respeito à análise do espectro de ¹³C e DEPT verifica-se também os mesmos sinais referidos em 2.3, no entanto com um ligeiro desvio para campos mais baixos, ou seja há uma deslocação dos sinais para a esquerda, possivelmente influenciada pela adição do novo grupo silano. Também se verifica a existência de dois singletos de elevada intensidade a campos mais altos ($\delta = 1,09$ ppm e 0,28 ppm), característicos dos grupos *tert*-butilo e metilo do TBS, respetivamente.

No que diz respeito à análise dos espectros de ^{13}C RMN e DEPT verifica-se também os mesmos sinais referidos em 2.3 e aparecimento de dois picos característicos dos grupos $2 \times \text{CH}_3\text{-Si}^t\text{Bu}$ a campos altos ($\delta = -4,40$ ppm e $-4,84$ ppm) e de um pico 3x mais intenso, relativamente aos outros picos, correspondente ao grupo *terc*-butilo do TBS ($\delta = 26,19$ ppm).

A análise por EMAR permitiu a deteção de um pico a $m/z = 387,2525$ u.m.a., compatível com o ião molecular formando um aduto com Na^+ , $[\text{M}+\text{Na}]^+$, m/z esperado = $387,2533$ u.m.a..

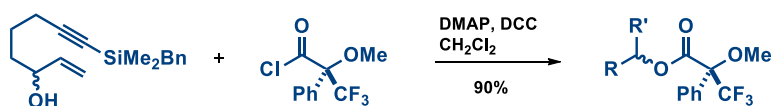
2.5. Determinação da pureza enantiomérica e configuração absoluta de 8, 9 e 10

Após utilização da epoxidação assimétrica de Sharpless foi necessário validar o método usado, relativamente à pureza enantiomérica desejada para a obtenção do análogo e quanto ao tipo de configuração obtida.

2.5.1. Teste de Mosher

Para determinar a pureza enantiomérica utilizou-se um método de derivatização, a partir do álcool alílico **9**, e análise por ^1H RMN.

O reagente mais utilizado para este tipo de álcoois é o reagente de Mosher (MTPA-Cl, cloreto de ácido α -metoxi- α -trifluorofenilacético (Esquema 38). A esterificação do álcool **9** com um dos enantiómeros do MTPA-Cl resulta numa mistura de dois diastereoisómeros, distinguíveis por ^1H RMN. A pureza enantiomérica pode ser determinada pela integração de sinais característicos dos diastereoisómeros formados, que evidenciam diferentes desvios em ^1H RMN.⁷⁷ Neste caso fez-se reagir o álcool **9** com o enantiómero (S)-MTPA-Cl, na presença de DMAP e DCC, sob condições padrão, para formar os dois ésteres possíveis (S,S) e (S,R).



Esquema 38 – Formação dos diastereoisómeros derivados do álcool **9** com (S)-MTPA-Cl.

A análise do espectro de ^1H RMN permitiu determinar a pureza enantiomérica do álcool **9** (Figura 16).

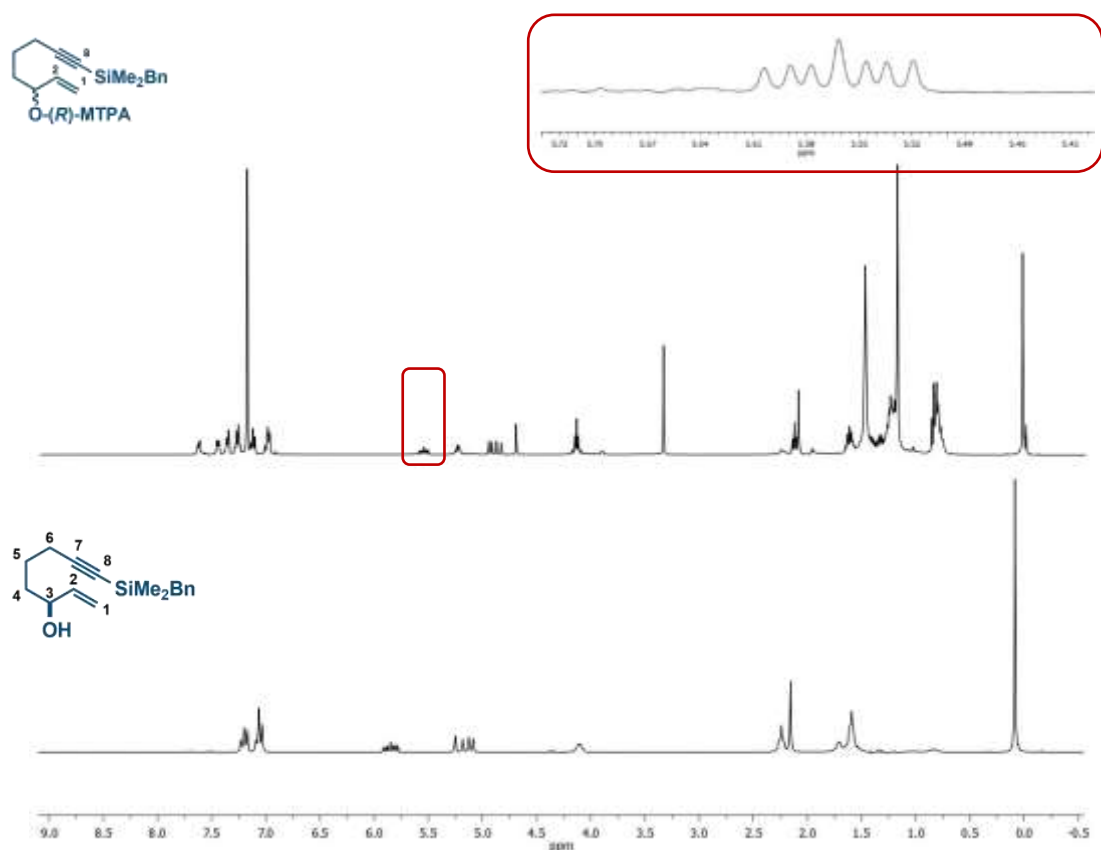


Figura 16 – Espetros de ^1H RMN do álcool **9** e derivado de (S)-MTPA.

Após a análise do espetro obtido não se verificam sinais de outro diastereoisómero. Verifique-se, por exemplo, a ampliação do multipeto do protão H-2 do éster derivado de (S)-MTPA-Cl (Figura 16). Deste modo, é possível deduzir que o álcool alílico **9** apresenta uma pureza enantiomérica igual ou superior a 95%, admitindo um erro do método (^1H RMN) de 5%.

Confirmou-se também que apenas se obteve um dos enantiómeros pela comparação com uma mistura de enantiómeros do do álcool **9**, obtida anteriormente pelo grupo. Pela análise de ^1H RMN verificou-se a existência de dois conjuntos de sinais na zona referente ao protão H-2 (Figura 17).

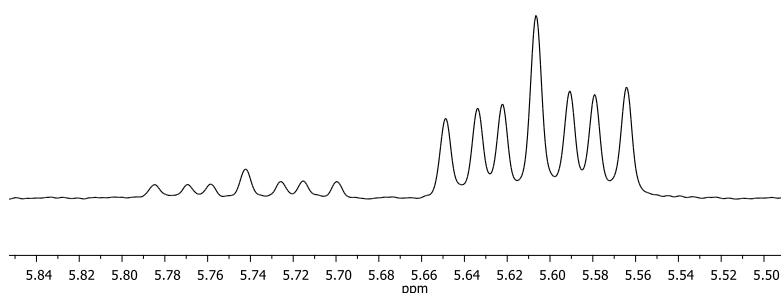


Figura 17 – Parte do espectro de ^1H RMN de uma mistura de diastereoisómeros do derivado de (S)-MTPA derivados de uma mistura enantiomérica do álcool **9**.

Com base na análise do composto **9**, conclui-se que os compostos **8** e **10** também estão enantiomericamente puros, admitindo que não há formação de isómeros entre reações.

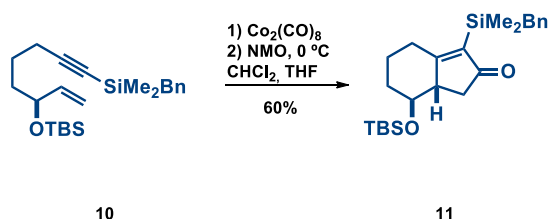
2.5.2. Rotação específica

A confirmação da configuração absoluta de **8**, **9** e **10** foi possível após obtenção deste último por determinação da rotação específica, $[\alpha]_D$.

Sabendo que enantiómeros (*R*) e (*S*) têm sempre um valor de $[\alpha]_D$ igual, mas simétrico e, atendendo ao valor conhecido do enantiómero (*R*) do composto **10** obtido (-9.1°)⁷⁸, foi possível determinar a sua configuração absoluta, bem como confirmar a sua pureza enantiomérica. Neste caso, o valor obtido experimentalmente para o composto **10** foi de $+9.1^\circ$, que corresponde ao valor simétrico do seu enantiómero conhecido, o que indica que os compostos **8**, **9** e **10** possuem configuração (*S*) e são enantiomericamente puros. De referir ainda que para ser possível uma comparação entre valores foi necessário utilizar as mesmas condições experimentais usadas pela referência ($c = 1,3$, CHCl_3).

2.6. Síntese da cetona 11

Para preparar a cetona α,β -insaturada **11** a partir do composto **10** utilizou-se como reação chave a reação de Pauson-Khand. Seguiu-se o procedimento descrito anteriormente pelo grupo de investigação.⁷⁸ Esta estratégia de síntese permitiu obter a cetona desejada, precursora do sistema *trans*-hidrindânico, com 60% de rendimento (Esquema 39).

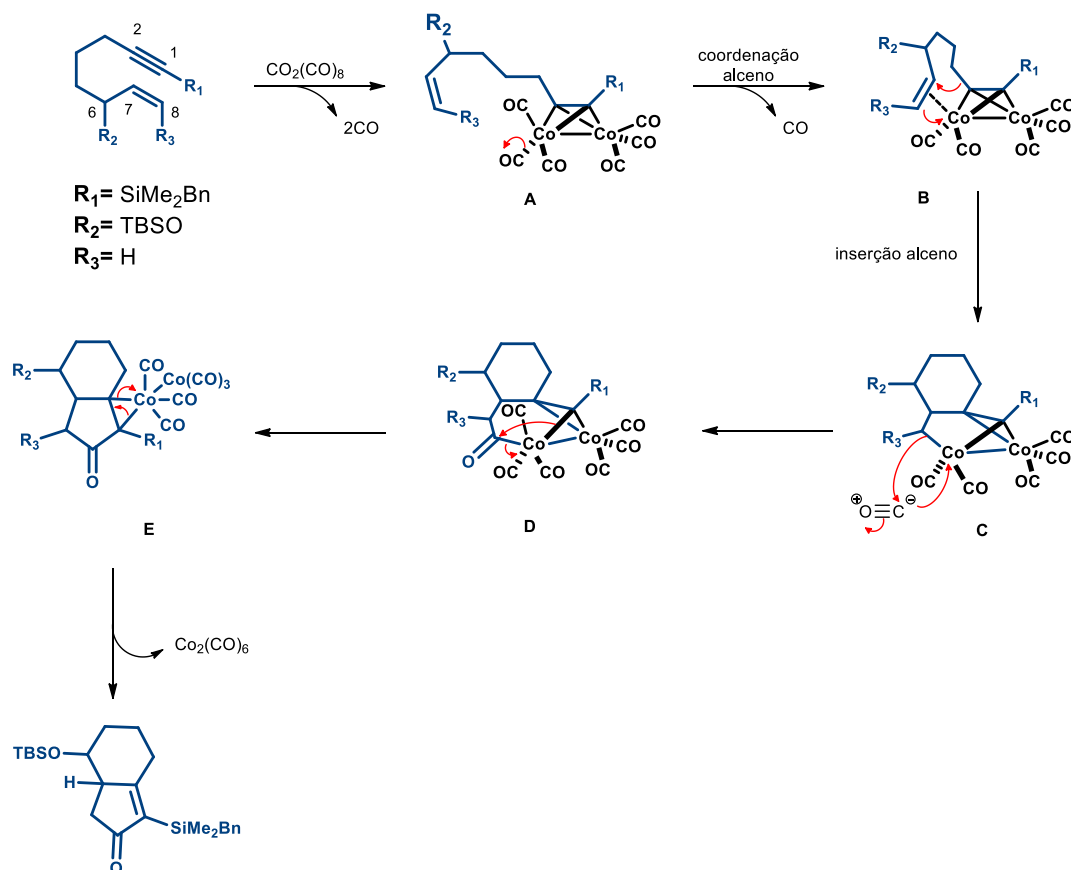


Esquema 39 – Síntese da cetona 11.

Descoberta pela primeira vez em 1973, por I.U. Khand e P. L. Pauson, esta reação baseia-se na reação entre complexos de hexacarbonilacetilenos de cobalto e alcenos para dar ciclopentenonas com bons rendimentos. Esta é uma cicloadição [2+2+1] entre um alcino, um alceno e monóxido de carbono.⁷⁹

Neste caso estamos perante a variante intramolecular desta reação, que apresenta excelente regio e estereosseletividade. Esta variante é acelerada devido ao uso de um catalizador de reação (NMO), que ajuda a abrir uma zona de coordenação num dos átomos de cobalto para que ocorra coordenação com o alceno.⁴²

O mecanismo desta reação ainda não está totalmente elucidado. No entanto, baseando-se nos resultados obtidos em termos de regio e estereosseletividade para um elevado número de exemplos, existe uma hipótese atualmente aceite (Esquema 40).



Esquema 40 – Mecanismo proposto para a cicloadição de Pauson-Khand.

Após a formação do complexo inicial (**A**), ocorre coordenação do cobalto ao sistema insaturado (alceno) através da perda de uma molécula de monóxido de carbono (**B**). De seguida ocorre inserção do alceno na esfera de coordenação, formando a ligação entre C-2 – C-7 (**C**). Posteriormente, uma molécula de -CO insere-se na ligação Co-CR₃ (**D**) e, finalmente, ocorre uma descomplexação do cobalto da ligação dupla (**E**), originando a cetona α,β -insaturada desejada.⁸⁰⁻⁸²

O composto **11** obtido foi confirmado por análise de RMN (¹H e ¹³C e DEPT) e por espetrometria de massas (ESI-TOF⁺).

Na Figura 18 estão representados os desvios químicos de RMN mais relevantes.

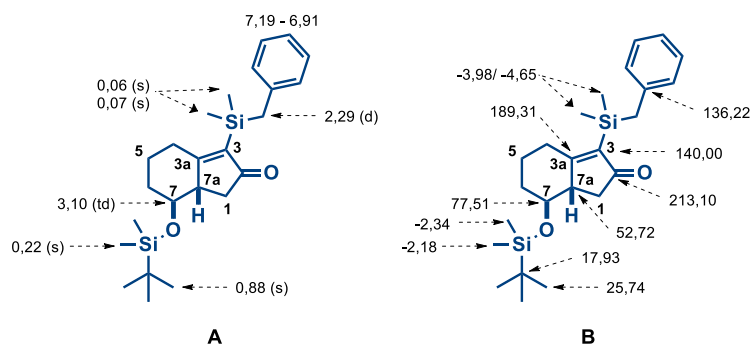


Figura 18 – Desvios químicos característicos de RMN (ppm) para o composto **11**; **A** - ¹H RMN e **B** - ¹³C RMN.

A análise do espectro de ¹H RMN permitiu identificar os sinais característicos dos grupos protetores e a presença de um td ($\delta = 3,10$ ppm) corresponde ao sinal de H-7. Os sinais presentes a campos mais altos são relativos aos prótons do biciclo **CD**.

No que diz respeito à análise dos espectros de ¹³C RMN e DEPT é possível identificar os picos relativos aos grupos protetores. Identifica-se o pico de C_q C-2 ($\delta = 213,10$ ppm), desvio característico para cetonas. A 189,31 ppm e 140,00 ppm identificam-se os dois picos respetivos à olefina, sendo que o menor valor de ppm é atribuído ao C-3 por influência do grupo silano que devia os sinais para campos mais altos.

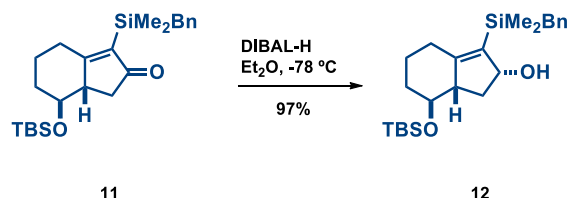
Para confirmar a configuração absoluta do composto obtido, comparou-se o espectro de próton com o espectro do enantiómero obtido anteriormente pelo grupo de investigação.⁷⁸ Devido à similaridade dos espectros conclui-se que o produto obtido tem de facto aquela configuração, nomeadamente no que diz respeito ao hidrogénio da posição 7a. A obtenção de uma configuração diferente resultaria num diastereoisómero do já descrito, que apresentaria um espectro de próton distinto. De referir que as condições experimentais usadas foram as mesmas e utilizou-se o enantiómero do composto descrito na literatura, como já foi referido na secção 2.5.2.

Para além disso o valor de rotação específica ($[\alpha]_D$) obtido experimentalmente (+ 26,2 °, c = 1,0, CHCl₃) é o simétrico do valor da literatura⁷⁸, comprovando que se obteve o respetivo enantiómero.

A análise por EMAR permitiu a deteção de um pico a $m/z = 415,2464$ u.m.a., compatível com o ião molecular formando um aduto com H⁺, $[M+H]^+$, m/z esperado = 415,2483 u.m.a..

2.7. Síntese do álcool 12

Após a obtenção da cetona **11**, obteve-se o álcool **12**, via redução com DIBAL-H, com 97% de rendimento (Esquema 41).



Esquema 41 – Síntese do álcool **12**.

A análise de RMN (^1H , ^{13}C e DEPT) e EMAR permitiu confirmar a obtenção do álcool esperado. Na Figura 19 estão evidenciados os sinais de RMN mais relevantes.

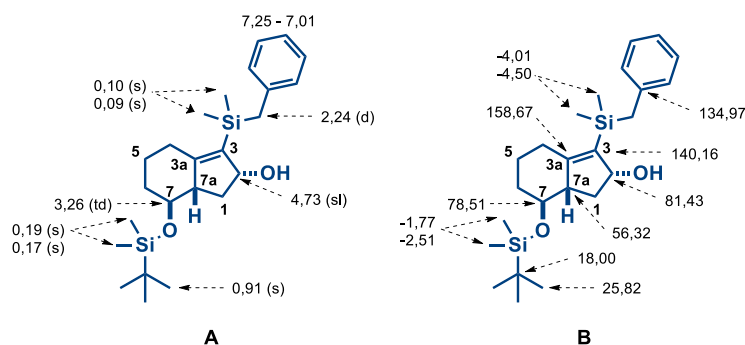


Figura 19 – Desvios químicos característicos de RMN (ppm) para o composto **12**; **A** - ^1H RMN e **B** - ^{13}C RMN.

Por análise do espectro de próton verifica-se que apareceu um singlete largo ($\delta = 4,73$ ppm) referente ao H-2. Este pico aparece não resolvido, sob a forma de singlete largo possivelmente devido à influência do grupo hidroxilo adjacente, que distorce o sinal.

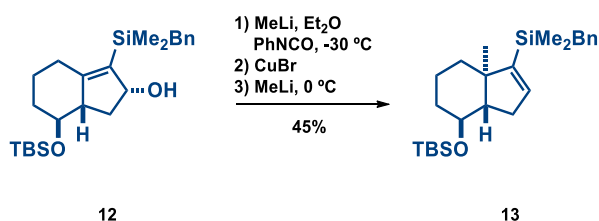
A partir da co análise dos espectro de ^{13}C e DEPT é possível verificar que o pico referente ao carbono da cetona desapareceu, sendo que aparece um novo pico ($\delta = 81,43$ ppm) referente ao C-2, confirmando-se assim o sucesso da reação.

São visíveis todos os restantes sinais de próton e carbono identificados na molécula anterior correspondentes aos grupos protetores e H-7 e C-7 (próton e carbono respetivamente), bem como os referentes ao bicyclo **CD**.

A análise por EMAR permitiu a deteção de um pico a $m/z = 439,2442$ u.m.a., compatível com o ião molecular formando um aduto com Na^+ , $[\text{M}+\text{Na}]^+$, m/z esperado = 439,2459 u.m.a..

2.8. Síntese do *trans*-hidrindano 13

Com a obtenção do álcool **12** o passo seguinte passava por inserir o grupo metilo na posição 3a. Para tal levou-se a cabo uma substituição alílica $\text{S}_{\text{N}}2'$ -*syn* assistida por cupratos. O composto **13** foi conseguido com 45% de rendimento (Esquema 42).

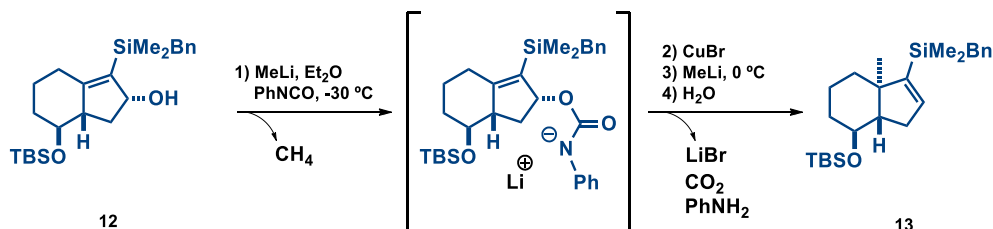


Esquema 42 – Síntese do *trans*-hidrindano **13**.

A introdução do grupo metilo dá origem à formação do *trans*-hidrindano, no entanto este trata-se de um passo difícil na síntese dado que o ataque deve dar-se pela face mais impedida do bicyclo. Para além disso trata-se de uma reação altamente sensível à luz e humidade, que também depende da velocidade de adição dos reagentes e integridade dos mesmos.

A formação de estereocentros metilados a partir de álcoois alílicos via química de cupratos já tinha sido previamente levada a cabo pelo grupo de investigação.^{37, 78}

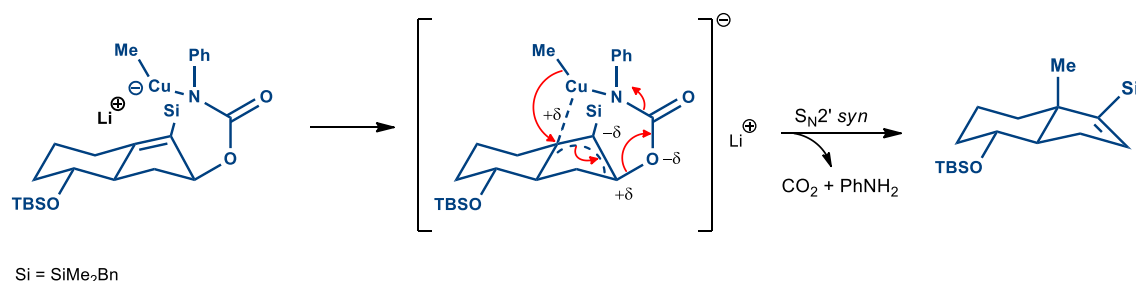
Inicialmente ocorre formação do carbamato *in situ* que sofre posteriormente ataque do cuprato para que ocorra a substituição pretendida (Esquema 43).



Esquema 43 – Etapas de síntese do *trans*-hidrindano **13**.

A introdução do grupo metilo via reação $\text{S}_{\text{N}}2'$ -*syn-intra* é favorecida pela presença do grupo silano, conhecido por estabilizar carbocatiões em posição β .⁸³⁻⁸⁴ Este efeito favorece, neste caso, a reação de substituição alílica *syn* intramolecular dado

que, após a formação do cuprato (metil-carbamato), ocorre o rearranjo do grupo metilo com deslocamento da ligação π . Este rearranjo é favorecido pela estabilização dos pseudo carbocátions alílicos em β ao silício com deslocamento do carbamato como grupo abandonante. (Esquema 44).⁸⁵



Esquema 44 – Mecanismo para a inserção do metilo do composto **13** via química de cupratos.

Inicialmente, tentou-se reproduzir as condições utilizadas anteriormente pelo grupo⁷⁸, usando ⁿBuLi como base inicial e CuCN, no entanto não se conseguiu obter o composto pretendido. Decidiu-se então alterar as condições experimentais, nomeadamente no uso inicial do organolítio e no tipo de derivado de cobre utilizado. A Tabela 3 sumariza os ensaios realizados.

Tabela 3 – Rendimentos de síntese para a obtenção do composto **13** utilizando diferentes organolítios e derivados de cobre.

Exp.	1)	Eq.	2)	Eq.	η (%)
1	ⁿ BuLi	1,05	CuCN	1	-
2	MeLi	1,05	CuCN	1	34
3	MeLi	1,05	CuBr	1	45

A alteração de ⁿBuLi por MeLi resultou no sucesso da reação, sendo que se obteve maior rendimento utilizando CuBr como derivado de cobre. De referir ainda que os derivados de cobre (CuBr e CuCN) foram previamente purificados usando o procedimento descrito por Armarego.⁸⁶

Decidiu-se então prosseguir a síntese usando como reagentes para esta reação MeLi e CuBr.

A análise de RMN (¹H, ¹³C e DEPT) e EMAR permitiu confirmar a obtenção do álcool esperado. Na Figura 20 estão evidenciados os desvios químicos de RMN mais relevantes.

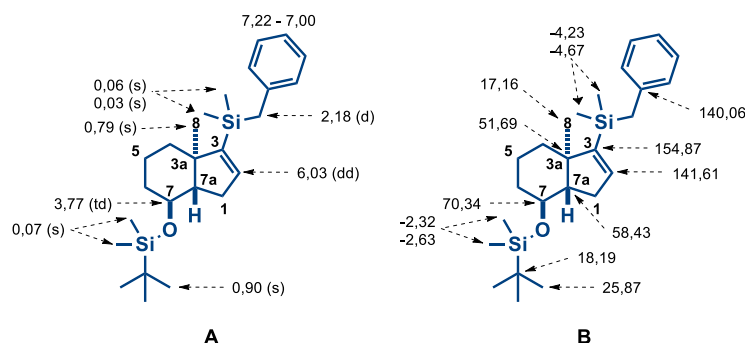


Figura 20 – Desvios químicos característicos de RMN (ppm) para o composto **13**; **A** - ^1H RMN e **B** - ^{13}C RMN.

Por análise do espectro de protão verifica-se que o sinal do protão H-2 sofreu uma migração para campos mais baixos ($\delta = 6,03$ ppm), por influência da olefina. Ocorreu aparecimento de um singlete ($\delta = 0,79$ ppm) correspondente aos protões do grupo metil introduzido.

A análise do espectro de COSY permite identificar o protão H-7a ($\delta = 2,36-2,29$ ppm), dado que este acopla com o protão H-7 e tal não se verifica com o protão da olefina H-2.

A co-análise dos espectros de ^{13}C RMN e DEPT permitiram verificar a presença de um pico de Cq correspondente ao C-3a ($\delta = 51,69$ ppm). A campos mais baixos apareceu o pico correspondente ao C-2 ($\delta = 141,61$ ppm). O pico a 17,16 ppm foi atribuído ao C-8, referente ao grupo metilo.

Para confirmar a orientação do grupo metilo introduzido recorreu-se à técnica de RMN bidimensional (nOe).

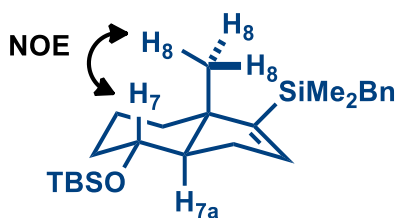


Figura 21 – Representação tridimensional do composto **13** e interações do protão H-7 no espectro 2D de NOE.

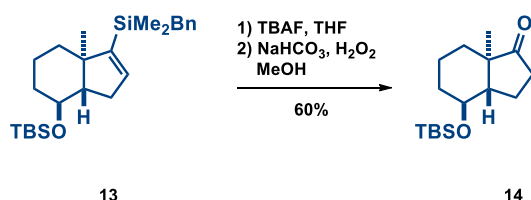
Por análise do espectro de nOe (Anexo 11) verifica-se o acoplamento entre os protões H-7 e H-8. Por outro lado não se verifica o acoplamento entre os protões H-7 e H-7a. De referir que no espectro de nOe são evidenciados os acoplamentos espaciais e não entre ligação. Com base nestes dados é possível afirmar que a introdução do grupo

metilo foi feita em posição *trans* relativamente ao protão H-7a, confirmando assim a formação do *trans*-hidrindano (Figura 21).

A análise por EMAR permitiu a deteção de um pico a $m/z = 415,3049$ u.m.a., compatível com o ião molecular formando um aduto com H^+ , $[M+H]^+$, m/z esperado = 415,3058 u.m.a..

2.9. Síntese da cetona 14

O passo seguinte na síntese engloba a inserção da cadeia lateral no biciclo, sendo necessário remover o grupo protetor ($SiMe_2Bn$). Para tal, tendo em vista a obtenção da cetona **14**, realizou-se uma oxidação de Tamao-Fleming, seguindo o procedimento descrito anteriormente pelo grupo de investigação.⁷⁸ A obtenção do composto foi conseguida com 60% de rendimento (Esquema 45).

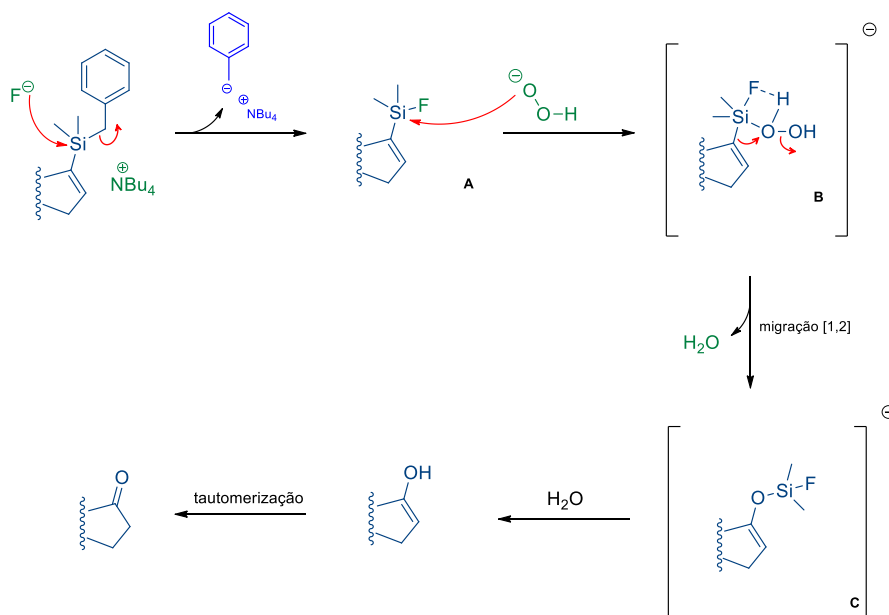


Esquema 45 – Síntese da cetona **14**.

Em 1983, K. Tamao e M. Kumada reportaram que ligações Si-C podem ser quebradas por peróxido de hidrogénio, na presença de uma base e sais de bicarbonato, para darem o correspondente álcool.⁸⁷ Um ano mais tarde, I. Fleming *et al*⁸⁸ descobriram que a ligação $PhMe_2Si-C$ pode ser oxidada em dois passos para dar o correspondente álcool, com retenção da configuração do átomo de carbono ligado ao grupo silano.

A oxidação de Tamao-Fleming permite assim o uso de grupos silano como equivalentes sintéticos de grupos hidroxilos.⁴² Apesar de existirem inúmeros exemplos de oxidações de silanos a álcoois, são poucos os que referem as oxidações de silanos a cetonas.⁸⁹

No que diz respeito ao mecanismo de formação, Tamao e Fleming propuseram dois distintos. No entanto, ambos reconheceram a importância de dois passos essenciais: ataque do ião fluoreto ao silano e migração [1,2] entre o silício e o oxigénio, dando origem a um melhor grupo de saída. Mais tarde foi proposto outro mecanismo para esta oxidação, com base nos propostos anteriormente (Esquema 46).^{42, 88, 90}



Esquema 46 – Mecanismo proposto para a oxidação de Tamao-Fleming.

Inicialmente, ocorre ataque nucleofílico por parte do anião fluoreto (proveniente do TBAF) para ocorrer formação do fluorosilano, mais suscetível à oxidação pelo peróxido de hidrogénio (H_2O_2) (**A**). Posteriormente ocorre oxidação por parte do peróxido de hidrogénio, formando o silano pentacoordenado (estado de transição) (**B**), seguido de migração [1,2] entre o Si e O (**C**), sendo este o passo limitante da reação. Por fim, ocorre hidrólise para se obter o álcool, que neste caso é um enol. O enol formado tautomeriza-se para a sua forma mais estável, formando a cetona desejada.^{90, 91 90, 92}

A análise de RMN (^1H , ^{13}C e DEPT) e EMAR permitiu confirmar a obtenção da cetona esperada. Na Figura 22 estão evidenciados os sinais de RMN mais relevantes.

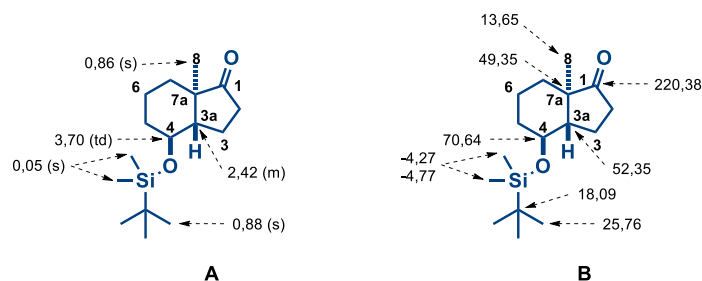


Figura 22 - Desvios químicos característicos de RMN (ppm) para o composto **14**; **A** - ^1H RMN e **B** - ^{13}C RMN.

Por análise do espectro de protão verifica-se que a remoção do grupo protetor foi conseguida com sucesso, pelo desaparecimento dos sinais correspondentes, bem

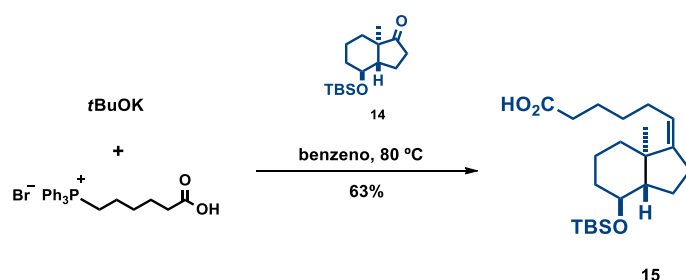
como do próton da olefina, o que também prova a tautomerização do enol na cetona pretendida.

Com a co-análise dos espectro de ^{13}C RMN e DEPT verifica-se a formação do $\text{C}_q\text{-1}$ ($\delta = 220,38$ ppm) e desaparecimento dos prótons referentes à ligação dupla no biciclo, bem como dos sinais correspondentes ao grupo protetor silano.

A análise por EMAR permitiu a deteção de um pico a $m/z = 282,2011$ u.m.a., compatível com o ião molecular $[\text{M}]^+$, m/z esperado = 282,2015 u.m.a..

2.10. Síntese do ácido 15

Após obtenção da cetona **14**, o próximo passo passou por introduzir a cadeia lateral, via reação de Wittig. Seguiu-se o procedimento descrito anteriormente pelo grupo de investigação.⁹³ O ácido **15** foi conseguido com 63% de rendimento (Esquema 47).



Esquema 47 – Obtenção do ácido 15.

Neste caso utilizou-se um ileto não estabilizado, o brometo de (4-carboxibutil)trifenilfosfónio. Devido à natureza do ileto, ocorre rearranjo rápido dos intermediários, dando lugar a formação do produto menos estável, obtendo-se assim uma olefina *Z*.⁴²

A análise de RMN (^1H , ^{13}C e DEPT) e EMAR permitiu confirmar a obtenção do ácido esperado. Na Figura 23 estão evidenciados os sinais de RMN mais relevantes.

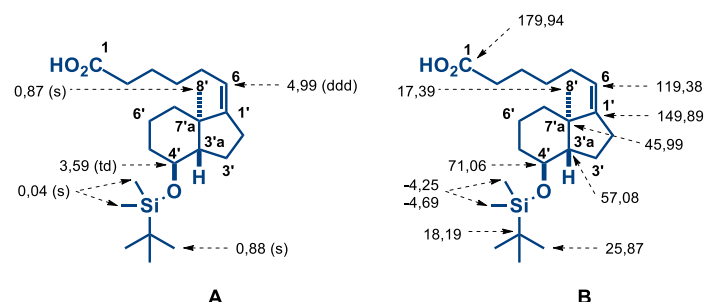


Figura 23 – Desvios químicos característicos de RMN (ppm) para o composto **15**; **A** - ^1H RMN e **B** - ^{13}C RMN.

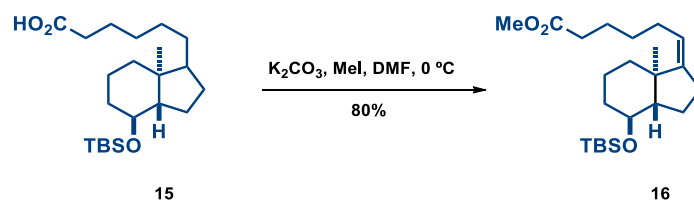
Por análise do espectro de protão verifica-se a formação da olefina pela presença do sinal correspondente ao H-6 ($\delta = 4,99$ ppm). A campos altos verifica-se o aparecimento dos sinais correspondentes à cadeia lateral, sobrepondo-se juntamente com os sinais respetivos ao bicyclo **CD**.

Com a co-análise dos espectros de ^{13}C RMN e DEPT verifica-se o aparecimento dos dois sinais dos carbonos C-6 ($\delta = 119,38$ ppm) e C-1' ($\delta = 149,89$ ppm), correspondentes à olefina. Para além disso é visível o aparecimento dos sinais relativos aos carbonos (CH_2) da cadeia lateral, a campos altos, bem como do Cq do grupo carbonilo ($\delta = 179,94$ ppm). Os restantes sinais não sofreram alterações significativas.

A análise por EMAR permitiu a deteção de um pico a $m/z = 403,2646$ u.m.a., compatível com o ião molecular formando um aduto com Na^+ , $[\text{M}+\text{Na}]^+$, m/z esperado = $403,2638$ u.m.a..

2.11. Síntese do éster 16

O seguinte passo na formação da cadeia lateral passou por esterificar o ácido **15**, usando iodo metano em excesso para o efeito. O éster **16** foi conseguido com 80% de rendimento (Esquema 48).



Esquema 48 – Obtenção do éster **16**.

Nesta reação o carbonato de potássio, ao atuar como base, remove o protão ácido para formar o anião carboxilato, que atua como nucleófilo na reação. Por sua vez,

o iodometano sofre ataque nucleófilo, seguindo o mecanismo de substituição nucleófila biomolecular S_N2 , para formar o éster pretendido.

Nesta reação há que ter em conta a grande toxicidade e volatilidade associada ao uso do iodometano, sendo necessárias várias adições para a total conversão do ácido, devido à volatilidade do MeI.

A análise de RMN (^1H , ^{13}C e DEPT) e EMAR permitiu confirmar a obtenção do éster esperado. Na Figura 24 estão evidenciados os sinais de RMN mais relevantes.

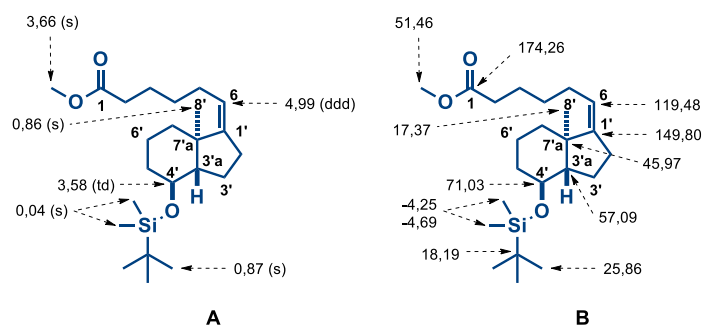


Figura 24 – Desvios químicos característicos de RMN (ppm) para o composto **16**; **A** - ^1H RMN e **B** - ^{13}C RMN.

Por análise do espectro de protão verifica-se o aparecimento de um singlete correspondente aos protões do éster metílico ($\delta = 3,66$ ppm).

Com a co-análise dos espectros de ^{13}C RMN e DEPT verificou-se um novo pico correspondente ao éster metílico ($\delta = 51,46$ ppm) bem como da alteração do pico correspondente ao carboxilo ($\delta = 174,26$ ppm), que agora tem uma natureza diferente.

Os restantes sinais de protão e carbono não sofreram alterações significativas comparativamente com o composto anterior.

A análise por EMAR permitiu a deteção de um pico a $m/z = 417,2806$ u.m.a., compatível com o ião molecular formando um aduto com Na^+ , $[\text{M}+\text{Na}]^+$, m/z esperado = 417,2795 u.m.a..

III. Conclusões e perspectivas futuras

Conclusões e perspectivas futuras

1.1. Considerações Finais

O desenvolvimento de novos análogos da 1,25D tem vindo a ser muito explorado devido ao seu potencial uso em várias doenças, como por exemplo a sua aplicação como anti tumoral. O trabalho desenvolvido neste projeto contribuiu para o desenvolvimento de novos precursores destes análogos, potenciais fármacos.

Neste trabalho, desenvolveu-se uma nova estratégia de síntese para a obtenção de um precursor do biciclo **CD** e cadeia lateral, sendo que se sintetizou com sucesso o precursor **16**, num total de 14 passos reacionais, partindo inicialmente de hex-5-in-1-ol comercial. O rendimento global da síntese foi de 4%.

Relativamente à síntese, a silição inicial do hex-5-in-1-ol é essencial para o aumento do rendimento das sínteses posteriores.

A obtenção do sistema *trans*-hidrindânico foi conseguida com sucesso. Destacam-se a obtenção do epóxido **8**, enantiomericamente puro, via epoxidação assimétrica de Sharpless; formação da cetona α,β -insaturada cíclica **11** via reação de Pauson-Khand e a substituição alílica S_N2' -syn via química de cupratos para introdução do metilo na posição C-8 e formação do *trans*-hidrindano **13**.

De um modo geral a obtenção de todos os precursores antecedentes ao composto **13** foram obtidos com bons rendimentos, de forma seletiva. A obtenção do epóxido **8** foi conseguida com 83% de rendimento. Relativamente à reação de Pauson-Khand apenas se obteve rendimento de 60%, pelo que uma otimização da reação seria favorável, para minimizar perda de composto.

No que diz respeito à reação S_N2' -syn esta foi a que menor rendimento de síntese se obteve, sendo este de apenas 45%. Este valor pode ser explicado pela dificuldade da reação, nomeadamente da sua sensibilidade à humidade e luz e dos respetivos reagentes, bem como da velocidade de adição dos mesmos. A utilização de MeLi e CuBr permite a obtenção do maior rendimento conseguido. Apesar de se terem mudado algumas condições de reação, que antes não funcionavam, outra otimização desta reação seria fundamental, dado que se perde mais de 50% de produto desejado.

No que diz respeito às últimas reações para inserção da cadeia lateral, tanto a oxidação de Tamao-Fleming como a reação de Wittig foram obtidas com rendimentos na ordem dos 60%, pelo que aqui uma otimização também seria necessária. A esterificação final foi conseguida com um rendimento satisfatório de 80%.

1.2. Perspetivas futuras

No sentido de dar continuidade ao trabalho desenvolvido neste projeto, seria de interesse conseguir obter o precursor **17**. Para tal seria necessário repetir a síntese efetuada neste projeto e melhorar alguns passos reacionais, a fim de se obter uma maior quantidade de produto final, no sentido de se tornar viável a continuidade da síntese.

Posteriormente seria necessário efetuar a síntese do precursor **18**, utilizando uma metodologia de síntese já conhecida pelo grupo de investigação.

Por fim, o acoplamento entre os precursores **17** e **18** permitiria a obtenção do análogo desejado **A**.

IV. Procedimento Experimental

1. Aspetos Gerais

As reações foram realizadas sob atmosfera inerte (Árgon Alphagas-1). Todos os tubos ou balões utilizados nas reações foram previamente secos numa estufa a 150 °C durante 12h e posteriormente flameados sob corrente de árgon.

Os solventes usados foram previamente purificados segundo as indicações de Brown ⁹⁴ e destilados sob atmosfera de árgon, usando um agente higroscópico: Et₂O e THF destilaram-se de Na-benzofenona, MeOH de Mg-I₂, DCM de P₂O₅, benzeno de Na, tolueno de CaH₂. A DMF de qualidade de síntese secou-se sobre filtros moleculares de 4Å.

As dissoluções comerciais de *n*BuLi (solução em hexano, Aldrich), MeLi (solução em Et₂O, Acros) foram tituladas com N-benzilbenzamina e THF antes do seu uso.

Os reagentes comerciais, foram utilizados sem purificação prévia, à exceção da trifenilfosfina. A purificação da PPh₃ foi realizada via cristalização, utilizando como solvente solução de EtOAc/Hexano a 5% (2mL de solução por cada 1g de PPh₃).

O L-DCHT foi sintetizado anteriormente pelo grupo de investigação. ⁷⁸

Na preparação de reações a baixa temperatura, utilizaram-se banhos de metanol arrefecidos com uma sonda de refrigeração Inmersión Cooler EK-90 de Thermo Fisher Scientific, com sonda para controlo de temperatura. Para as reações a alta temperatura utilizaram-se banhos de silicone provistos de sonda para controlar a temperatura. As temperaturas indicadas indicam a temperatura do banho externo.

O CuBr e CuCN foram purificados seguindo as intruções de Armarego. Lavou-se vigorosamente com H₂O quente, depois com EtOH e secou-se a 100 °C num pistoleta durante uma noite. ⁸⁶

Na cromatografia em camada fina (CCF), utilizada no acompanhamento de reações e verificação de pureza de produtos, foram utilizadas placas de alumínio revestidas com camada de gel de sílica GF-254 Merck sensíveis a radiação ultravioleta no comprimento de onda 254 nm. Para revelação dos cromogramas, após visualização da fluorescência decorrente de irradiação de UV, estes são tratados com soluções

reveladoras: solução de p-anisaldeído em etanol e solução de molibdato cerico amónico, e posteriormente aquecimento com pistola de ar quente.

As fases orgânicas provenientes dos tratamentos das reações foram secas com Na_2SO_4 anidro. A evaporação dos solventes, realizada a pressão reduzida, realizou-se num evaporador rotativo Buchi modelo R-114.

Na purificação por cromatografia flash em coluna⁹⁵ foi utilizado gel de sílica (230- 400 mesh, Merck). Os solventes utilizados como fase móvel (hexano e acetato de etilo) foram previamente destilados.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear realizaram-se em espectrofotómetros: Bruker DPX-250 (5,87 T, 250 MHz para ^1H e 63 MHz para ^{13}C) pertencentes ao serviço de RMN da Universidade de Santiago de Compostela e obtidos a temperatura ambiente a partir de soluções em clorofórmio deuterado (CDCl_3). A análise foi realizada num tubo de quartzo de 4 mm de diâmetro de cerca de 140 mm de altura, sendo que o volume de amostra utilizado foi de aproximadamente 500 μL . Os desvios químicos expressaram-se em unidades δ (ppm) na escala de TMS ($\delta = 0.0$ ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz. Utilizou-se como referência interna o sinal residual do solvente; CDCl_3 : 7.26 ppm (^1H) e 77.0 ppm (^{13}C , tripleto).

Os dados obtidos por RMN encontram-se especificados do seguinte modo: ^1H RMN (solvente deuterado utilizado, intensidade do campo magnético, em MHz) - δ H (desvio-químico em ppm), multiplicidade do sinal (s: singuleto, sl: singuleto largo, d: duplete, t: tripleto, q: quarteto, dd: duplo duplete, dt: duplo tripleto, m: multipleto), área relativa do sinal (nH-m, onde n=número de protões e m = número de protão da molécula), constante de acoplamento (J, em Hertz), localização do protão na molécula.

Os dados referentes aos espectros de RMN de Carbono-13 (^{13}C -RMN) encontram-se especificados do seguinte modo: ^{13}C -RMN (solvente deuterado utilizado, intensidade do campo magnético, em MHz) - δ C(desvio químico em ppm), localização do átomo de carbono na molécula e indicando os carbonos quaternários como C.

Os espetros de massas registaram-se num espectrómetro de massas Thermo MAT95XP (EI^+) da Universidade de A Coruña e num espectrómetro de massas (MS/MS) LC-Q-q-TOF Applied Biosystems QSTAR Elite (ESI^+)

As rotações óticas foram obtidas a temperatura ambiente num polarímetro automático JASCO DIP-370 e expressam-se em $10^{-1} \text{ deg.cm}^2.\text{g}^{-1}$.

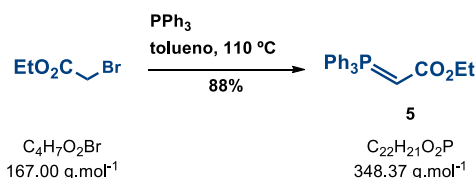
Registaram-se também as marcas correspondentes a cada reagente utilizado neste trabalho:

Ácido acético: Merck, Ref: 1003340500	Imidazol: Fluka, Ref: 56750
Ácido 6-bromohexanoico: Aldrich, Ref: 150452	NaHCO₃: Quimipur
Ácido p-toluenosulfónico: Aldrich, Ref: 402885	Na₂SO₄: Quimipur
Fluorochem, Ref: S00950	NMO: Aldrich, Ref: 224286
CuBr: Aldrich, Ref: 21286-5	N-Óxido de N-metilmorfolina: Aldrich, Ref: 22428-6
CuCN: Riedel de Häen, Ref: 11818	Octocarbonilo de dicobalto: Aldrich, Ref: 60811
Diacetoxiidobenzeno: Aldrich, Ref: 178721	PPh₃: Aldrich, Ref: T84409
Etil bromoacetato: Aldrich, Ref: 133973	PPTS: Aldrich, Ref: 232238
Fenil isocianato: Merck, Ref: 8.21001.0250	TBAF: Aldrich, Ref: 2126143
Hex-5-in-1-ol: Aldrich, Ref: 302015	TBHP: Aldrich, Ref: 416665
H₂O₂: Merck, Ref: 1.07209.1000	TBSCI: ABCR, Ref: AB110655
I₂: Fluka, Ref: 57660	TEMPO: Fluka, Ref: 14143
Iodometano: Aldrich, Ref: 67692	Isopropoxido de titânio: Aldrich, Ref: 194702500
	Zinco: Acros, Ref: 198340100

Os compostos foram numerados e deu-se o seu nome seguindo a nomenclatura sistemática proposta pela IUPAC, exceto para aqueles que apresentam o sistema triénico tipo vitamina nos quais se utilizou nomenclatura e numeração esteroideal.

2. Obtenção dos álcoois alílico 7a e 7b

2.1. Síntese de 2-trifenilfosforanilidenoacetato de etilo (**5**)



Num balão seco e purgado, com barra agitadora e septo para a entrada de árgon, dissolveu-se trifenilfosfina (35,3 g, 134,7 mmol, 1,5 eq.) em tolueno (100 mL). Seguidamente, adicionou-se bromoacetato de etilo (9,96 mL, 89,8 mmol, 1 eq.) e manteve-se a mistura reacional em agitação contínua, sob refluxo, a 110°C , durante 12h. A mistura adquiriu uma composição espessa de cor branca. A reação foi acompanhada por CCF e, após este período, deu-se por terminada a reação.

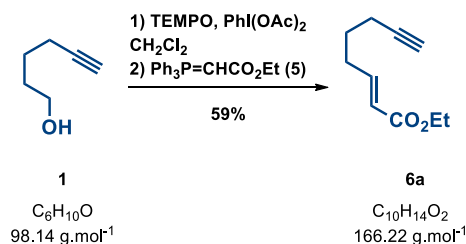
Removeu-se o solvente por pressão reduzida, originando um sólido branco. Transferiu-se o sólido para um funil de separação e juntou-se aproximadamente 150 mL de DCM e 100 mL de solução de KOH (11 g de KOH em 300 mL de H_2O) e agitou-se. Separaram-se as duas fases e extraiu-se a fase aquosa com DCM (2 x 20 mL) e a fase orgânica lavou-se com água (3 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas secaram-se com sulfato de sódio anidro, Na_2SO_4 , filtraram-se e evaporou-se o solvente num evaporador rotativo. Obteve-se um sólido amarelo (27,6 g). O produto obtido, **5**, foi usado na reação seguinte sem qualquer purificação. Rendimento de 88%.

Aspetto: sólido amarelo

$\eta = 88\%$

$R_f = 0,6$ (10% AcOEt/Hex)

2.2. Síntese de (*E*)-oct-2-en-7-inoato de etilo (**6a**)



Num balão seco e purgado, com barra agitadora e septo para a entrada de árgon, dissolveu-se **1** (2,00 mL, 18,1 mmol, 1 eq.) em DCM (50 mL). Seguidamente, adicionou-se TEMPO (0,57 g, 3,63 mmol, 0,2 eq.) e $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (7,59 g, 23,6 mmol, 1,3 eq.) e manteve-se a mistura reacional em agitação contínua, à t.a., durante 4h e 30 min. Efetuou-se controlo da reação por CCF e verificou-se que ainda restava substância de partida. Adicionaram-se mais 1,5 eq. de TEMPO e $\text{PhI}(\text{OAc})_2$. Ao fim de 2h e 30 min adicionou-se **5** (9,48 g, 27,2 mmol, 1,5 eq.) e manteve-se a mistura reacional em agitação contínua, à t.a., durante 12h. A mistura reacional adquiriu cor avermelhada. A reação foi acompanhada por CCF e, após este período verificou-se que ainda restava substância de partida. Adicionou-se 0,2 eq. de **5**. A reação foi controlada por CCF e, ao fim de mais 3h, deu-se por terminada a reação.

Transferiu-se a mistura para um funil de separação e lavou-se a fase orgânica com uma mistura 1:1 (2 x 10 mL) de solução saturada de bicarbonato de sódio, NaHCO_3 , e tiosulfato de sódio, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ e logo de seguida com solução saturada de cloreto de sódio, NaCl (2 x 10 mL). Extraíram-se as fases aquosas com DCM (3x 20 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas secaram-se com sulfato de sódio anidro, Na_2SO_4 , filtraram-se e evaporou-se o solvente num evaporador rotativo. Obteve-se um óleo vermelho.

Procedeu-se à sua purificação por cromatografia em coluna (5 x 5 cm de SiO_2), usando o eluente Hex e 10% AcOEt/Hex e o produto pretendido **6a** (1,8 g) foi identificado por RMN (^1H , ^{13}C e ^{13}C -DEPT). Rendimento de 59%.

Aspeto: óleo amarelo

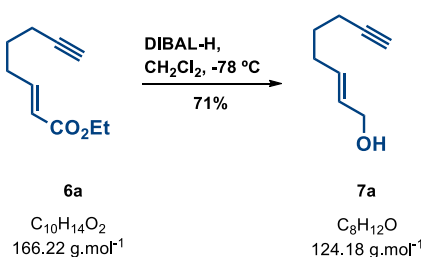
$\eta = 59\%$

$R_f = 0,6$ (20% AcOEt/Hex)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 6,91 – 6,72 (1H, m, H-3), 5,73 (1H, d, $J = 15,6$ Hz, H-2), 4,13 – 3,96 (2H, m, H-9), 2,27 – 2,03 (4H, m, H-4, H-6), 1,91 – 1,87 (1H, m, H-8), 1,66 – 1,47 (2H, m, H-5), 1,15 (3H, td, $J_1 = 7,1$, $J_2 = 2,8$ Hz, H-10).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 63 MHz) δ ppm: 165,99 (C, C-1), 147,44 (CH, C-3), 121,70 (CH, C-2), 83,03 (C, C-7), 68,82 (CH, C-8), 59,76 (CH_2 , C-9), 30,53 (CH_2), 26,35 (CH_2), 17,44 (CH_2), 13,88 (CH_3 , C-10).

2.3. Síntese de (*E*)-oct-2-en-7-inol (**7a**)



Num balão seco e purgado, com barra agitadora e septo para a entrada de árgon, dissolveu-se **6a** (0,57 g, 3,4 mmol, 1 eq.) em DCM (22 mL) e arrefeceu-se a mistura reacional a -78°C . Seguidamente, adicionou-se DIBAL-H (7,20 mL, 7,2 mmol, 2,1 eq.) lentamente e deixou-se a mistura reacional em agitação contínua durante 15 min. A mistura reacional adquiriu cor amarelada. Seguidamente, colocou-se a mistura reacional à t.a. e deixou-se em agitação contínua durante 2h. A mistura ficou transparente. A reação foi controlada por CCF e, ao fim desse tempo, deu-se por terminada a reação.

Transferiu-se a mistura para um funil de separação e lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de cloreto de sódio, NaCl (2 x 5 mL). As fases aquosas extraíram-se com DCM (3 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas secaram-se com sulfato de sódio anidro, Na_2SO_4 , filtraram-se e evaporou-se o solvente num evaporador rotativo. Obteve-se um óleo amarelo claro.

Procedeu-se à sua purificação por cromatografia em coluna (3 x 5 cm de SiO_2), usando o eluente 1% AcOEt/Hex e 10% AcOEt/Hex e o produto pretendido **7a** (0,3 g) foi identificado por RMN (^1H , ^{13}C e ^{13}C -DEPT). Rendimento de 71%.

Aspeto: óleo amarelo claro

$\eta = 71\%$

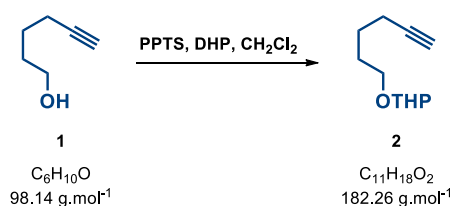
$R_f = 0,6$ (20% AcOEt/Hex)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 5,68 – 5,49 (2H, m, H-2, H-3), 4,15 – 3,92 (2H, m, H-1), 2,40 (1H, sl, -OH), 2,26 – 2,01 (4H, m, H-4, H-6), 1,90 (1H, t, $J = 2,6$ Hz, H-8), 1,65 – 1,44 (2H, m, H-5).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 63 MHz) δ ppm: 131,31 (CH, C-2), 129,79 (CH, C-3), 84,08 (C, C-7), 68,50 (CH, C-8), 63,10 (CH_2 , C-1), 30,90 (CH_2), 27,63 (CH_2), 17,61 (CH_2).

3. Obtenção do álcool protegido 4

3.1. Síntese de 2-(hex-5-iniloxi)tetrahydro-2H-pirano (2)



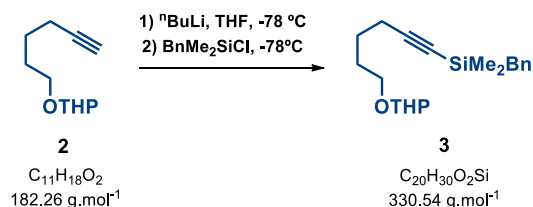
Num balão seco e purgado, com barra agitadora e septo para a entrada de árgon, dissolveu-se **1** (4,45 mL, 45,3 mmol, 1 eq.) em DCM (40 mL). Seguidamente, adicionou-se DHP (4,9 mL, 54 mmol, 1,2 eq.) e PPTS (0,57 g, 2,3 mmol, 0,05 eq.) e deixou-se a mistura reacional em agitação contínua, à t.a. durante 48h. A mistura reacional adquiriu cor amarelada. A reação foi controlada por CCF e, ao fim desse tempo, deu-se por terminada a reação.

Transferiu-se a mistura para um funil de separação e lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de bicarbonato de sódio, NaHCO_3 (2 x 20 mL), solução saturada de cloreto de sódio, NaCl (2 x 20 mL) e água (2 x 20 mL). As fases aquosas extraíram-se com DCM (3 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas secaram-se com sulfato de sódio anidro, Na_2SO_4 , filtraram-se e evaporou-se o solvente num evaporador rotativo. Obteve-se um óleo amarelo que se utilizou diretamente na reação seguinte.

Aspeto: óleo amarelo

$R_f = 0,8$ (20% AcOEt/Hex)

3.2. Síntese de Benzildimetil(6-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)hexinil) silano (3)



Num balão seco e purgado, com barra agitadora e septo para a entrada de árgon, dissolveu-se **2** (8,26 g, 45,3 mmol, 1 eq.) em THF (25 mL).

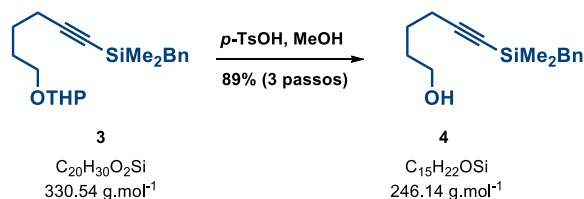
Arrefeceu-se a mistura a -78°C e, seguidamente, adicionou-se $n\text{BuLi}$ (38,8 mL, 49,9 mmol, 1,1 eq.) lentamente e deixou-se a mistura reacional em agitação contínua, àquela temperatura, durante 30 min. A mistura reacional adquiriu cor castanha. Ao fim desse tempo adicionou-se BnMe_2SiCl (8,76 mL, 47,6 mmol, 1,05 eq.), lentamente, mantendo a temperatura da mistura reacional, durante 30 min. Ao fim desse tempo colocou-se a mistura reacional à t.a. e deixou-se reagir, durante 12h. A mistura reacional adquiriu uma textura espessa e cor amarela. A reação foi controlada por CCF e, ao fim desse tempo, deu-se por terminada a reação.

Arrefeceu-se a mistura a 0°C , usando um banho de gelo e água e adicionou-se solução de HCl 10% (10 mL). Transferiu-se a mistura para um funil de separação e lavou-se a fase aquosa com uma mistura de 30% AcOEt/Hex (2 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas secaram-se com sulfato de sódio anidro, Na_2SO_4 , filtraram-se e evaporou-se o solvente num evaporador rotativo. Em seguida, filtrou-se o produto obtido numa placa filtrante com sílica, usando uma mistura 10% AcOEt/Hex e voltou-se a concentrar. Obteve-se um óleo amarelo que se utilizou diretamente na reação seguinte.

Aspeto: óleo amarelo

$R_f = 0,7$ (20% AcOEt/Hex)

3.3. Síntese de 6-(benzildimetilsilil)hex-5-inol (**4**)



Num balão seco e purgado, com barra agitadora e septo para a entrada de argón, dissolveu-se **3** (15,0 g, 45,3 mmol, 1 eq.) em MeOH (50 mL).

Adicionou-se ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (*p*-TSOH.H₂O) (0,43 g, 2,3 mmol, 0,05 eq.) e deixou-se a mistura reacional em agitação contínua, à t.a., durante 12h. A mistura reacional adquiriu cor amarela. A reação foi controlada por CCF e, ao fim desse tempo, deu-se por terminada a reação.

Adicionou-se Et₃N (4 mL) e, de seguida, concentrou-se a mistura no evaporador rotativo. Adicionou-se hexano e concentrou-se de novo. Obteve-se um óleo amarelo.

Procedeu-se à sua purificação por cromatografia em coluna (5,5 x 4 cm de SiO₂), usando o eluente 5% AcOEt/Hex e o produto pretendido **4** (9,9 g) foi identificado por RMN (¹H, ¹³C e ¹³C-DEPT) e EM. Rendimento de 89%.

Aspeto: óleo amarelo claro

η = 89%

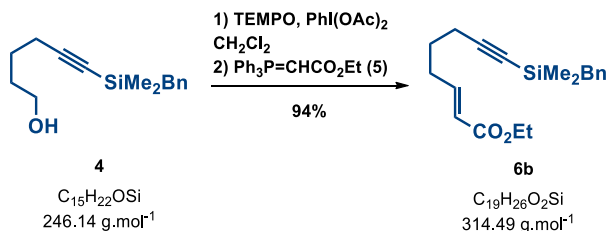
R_f = 0,3 (20% AcOEt/Hex)

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm: 7,24 – 7,15 (2H, m, H_{ar}), 7,10 – 7,01 (3H, m, H_{ar}), 3,64 (2H, t, J = 6,0 Hz, H-1), 2,24 (2H, t, J = 6,6 Hz, H-4), 2,15 (2H, s, CH₂-Ph), 1,69 – 1,53 (4H, m, H-2, H-3), 1,42 (1H, sl, -OH), 0,08 (6H, s, Me₂-SiBn).

RMN ¹³C (CDCl₃, 63 MHz) δ ppm: 139,07 (C), 128,21 (2 x CH, CH_{ar}), 127,95 (2x CH, CH_{ar}), 124,10 (CH, CH_{ar}), 108,47 (C, C-6), 83,04 (C, C-5), 61,97 (CH₂, C-1), 31,52 (CH₂, C-2), 26,32 (CH₂, C-3), 24,64 (CH₂), 19,48 (CH₂), -2,05 (2 x CH₃, Me-SiBn).

EMAR: [ESI-TOF]⁺ m/z: calculado para [C₁₅H₂₂OSiNa]⁺: 269,1332; encontrado: 269,1338.

3.4. Síntese de (*E*)-8-(benzildimetilsilil)oct-2-en-7-inoato de etilo (**6b**)



Num balão seco e purgado, com barra agitadora e septo para a entrada de árgon, dissolveu-se **4** (3,68 g, 14,9 mmol, 1 eq.) em DCM (60 mL).

Adicionou-se TEMPO (0,47 g, 3,0 mmol, 0,2 eq.) e PhI(OAc)₂ (6,24 g, 19,4 mmol, 1,3 eq.) e deixou-se a mistura reacional em agitação contínua, à t.a., durante 6h, protegendo-a da luz. A mistura reacional adquiriu cor vermelha. A reação foi controlada por CCF e, ao fim desse tempo, verificou-se que já não havia substância de partida.

Adicionou-se **5** (6,23 g, 17,9 mmol, 12 eq.) e deixou-se a mistura reacional, de cor acastanhada, em agitação contínua, durante 12h. A reação foi controlada por CCF e, ao fim desse tempo, deu-se por terminada a reação.

Transferiu-se a mistura para um funil de separação e lavou-se a fase orgânica com uma mistura de solução saturada de NaHCO₃ e Na₂S₂O₃ (1:1) (3 x 20 mL) e, de seguida, com uma solução saturada de NaCl (3 x 20 mL). Extraíram-se as fases aquosas com uma mistura de 20% EtOAc/Hex (3 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas secaram-se com sulfato de sódio anidro, Na₂SO₄, filtraram-se e evaporou-se o solvente num evaporador rotativo. Obteve-se um óleo acastanhado.

Procedeu-se à sua purificação por cromatografia em coluna (4,5 x 5 cm de SiO₂), usando o eluente 2% AcOEt/Hex e 10% AcOEt/Hex e o produto pretendido **6b** (10,5 g) foi identificado por RMN (¹H, ¹³C e ¹³C-DEPT) e EM. Rendimento de 94%.

Aspeto: óleo amarelo

η = 94%

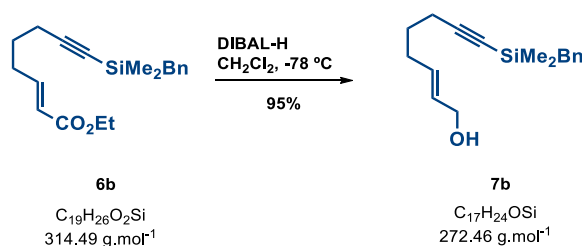
R_f = 0,8 (20% AcOEt/Hex)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 7,20 – 7,05 (2H, m, H_{ar}), 7,16 – 7,06 (3H, m, H_{ar}), 7,02 – 6,83 (1H, m, H-3), 5,82 (1H, d, $J = 15,6$ Hz, H-2), 4,24 – 4,03 (2H, m, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,30 – 2,17 (4H, m, H-4, H-6), 2,15 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 1,69 – 1,55 (2H, m, H-5), 1,26 (3H, t, $J = 7,5$ Hz, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,09 (6H, s, $\text{Me}_2\text{-SiBn}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 63 MHz) δ ppm: 166,16 (C, C-1), 147,67 (CH, C-3), 138,82 (C), 128,03 (2x CH, CH_{ar}), 127,82 (2x CH, CH_{ar}), 124,00 (CH, CH_{ar}), 121,73 (CH, C-2), 107,38 (CH, C-8), 83,44 (C, C-7), 69,87 (CH_2 , $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 30,65 (CH_2), 26,44 (CH_2), 26,13 (CH_2), 18,97 (CH_2), 13,99 (CH_3 , $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), -2,20 (2x CH_3 , $\text{Me}_2\text{-SiBn}$).

EMAR: [ESI-TOF] $^+$ m/z: calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{NaSi}]^+$: 337,1594; encontrado: 337,1597

3.5. Síntese de (*E*)-8-(benzildimetilsilil)oct-2-en-7-inol (**7b**)



Num balão seco e purgado, com barra agitadora e septo para a entrada de argón, dissolveu-se **6b** (4,39 g, 13,9 mmol, 1 eq.) em DCM (90 mL). Arrefeceu-se a mistura a -78°C e, seguidamente, adicionou-se DIBAL-H (1M em Hex, 29,3 mL, 29,3 mmol, 2,1 eq.) e deixou-se reagir durante 5 min. Passado esse tempo, colocou-se a mistura reacional, de cor amarelo claro, à t.a. e deixou-se em agitação contínua durante 2h. A mistura ficou transparente. A reação foi controlada por CCF e, ao fim desse tempo, deu-se por terminada a reação.

Transferiu-se a mistura para um funil de separação e lavou-se a fase orgânica com uma solução aquosa de NaCl (2 x 10 mL). Adicionaram-se umas gotas de HCl (10%). Extraíu-se a fase aquosa com DCM (3 x 10 mL) e, as fases orgânicas combinadas secaram-se com sulfato de sódio anidro, Na_2SO_4 , filtraram-se e evaporou-se o solvente num evaporador rotativo. Obteve-se um óleo amarelo claro.

Procedeu-se à sua purificação por cromatografia em coluna (4,5 x 5 cm de SiO_2), usando o eluente 10% AcOEt/Hex e o produto pretendido **7b** (3,6 g) foi identificado por RMN (^1H , ^{13}C e ^{13}C -DEPT). Rendimento de 95%.

Aspeto: óleo amarelo claro

$\eta = 95\%$

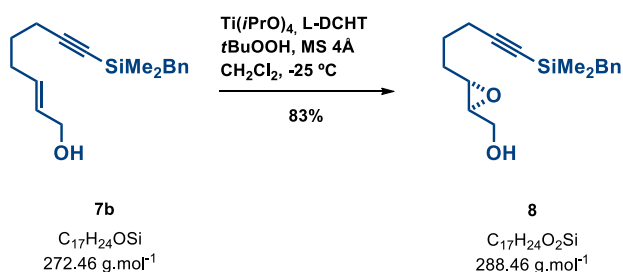
$R_f = 0,3$ (20% AcOEt/Hex)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 7,25 – 7,16 (2H, m, H_{ar}), 7,09 – 7,04 (3H, m, H_{ar}), 5,69 – 5,60 (2H, m, H-2, H-3), 4,11 – 4,05 (2H, m, H1), 2,29 – 2,07 (6H, m, H-4, H-6, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 1,64 (1H, sl, -OH), 1,61 – 1,52 (2H, m, H-5), 0,09 (6H, s, $\text{Me}_2\text{-SiBn}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 63 MHz) δ ppm: 139,10 (C, C_{ar}), 131,75 (C, C-2), 129,72 (CH, C-3), 128,24 (2 x CH, CH_{ar}), 127,99 (2 x CH, CH_{ar}), 124,13 (CH, CH_{ar}), 108,37 (C, C-8), 83,13 (C, C-7), 63,46 (CH_2 , C-1), 31,01 (CH_2), 27,73 (CH_2), 26,37 (CH_2), 19,15 (CH_2), -2,01 (2 x CH_3 , $\text{Me}_2\text{-SiBn}$).

EMAR: [ESI-TOF] $^+$ m/z: calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ONaSi}]^+$: 295,1488; encontrado: 295,1498.

3.6. Síntese de ((2S,3S)-3-(5-(benzildimetilsilil)pent-4-inil) oxiran-2-il)metanol (**8**)



Num balão seco e purgado, com barra agitadora e septo para a entrada de árgon, contendo filtros moleculares de 4Å adicionou-se DCM (65 mL). Arrefeceu-se a mistura a $-25\text{ }^\circ\text{C}$ e adicionou-se L-DCHT (4,39 g, 14,0 mmol, 1,2 eq.), previamente dissolvido em DCM (8 mL), via cânula, e $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ (3,31 mL, 11,7 mmol, 1 eq.) e deixou-se reagir durante 15 min. Ao fim desse tempo, adicionou-se via cânula **7b** (3,18 g, 11,7 mmol, 1 eq.) dissolvido em DCM (10 mL) e deixou-se agitar durante 30 min. Passado esse tempo, adicionou-se TBHP (2,97 mL, 16,3 mmol, 1.4 eq.) lentamente e deixou-se em agitação contínua, àquela temperatura, durante 3h. A mistura adquiriu cor amarelo claro. A reação foi controlada por CCF e, ao fim desse tempo, deu-se por terminada a reação.

Adicionou-se, sob agitação, uma solução aquosa de FeSO_4 e ácido tartárico (3,7 g de FeSO_4 e 1,3 g de ácido tartárico em 13 mL de H_2O) e deixou-se sob agitação durante 30 min. Passado esse tempo, transferiu-se a mistura para um funil de separação e extraiu-se a fase aquosa com DCM (7 x 10 mL) e as fases orgânicas combinadas secaram-se com sulfato de sódio anidro, Na_2SO_4 , filtraram-se e evaporou-se o solvente num evaporador rotativo. Obteve-se um óleo amarelo.

Procedeu-se à sua purificação por cromatografia em coluna (3,5 x 5 cm de SiO_2), usando o eluente 10% AcOEt/Hex e 20% AcOEt/Hex e o produto pretendido **8** (2,8 g) foi identificado por RMN (^1H , ^{13}C ^{13}C -DEPT) e EM. Rendimento de 83%.

Aspetto: óleo transparente

$\eta = 83\%$

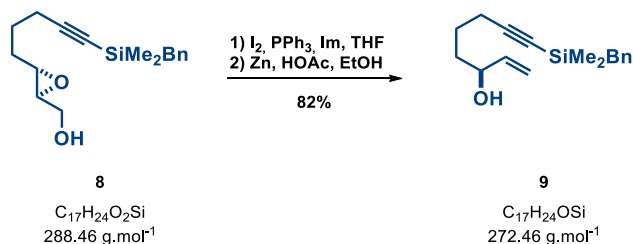
$R_f = 0,2$ (30% AcOEt/Hex)

$[\alpha]_D^{25} = -24,5^\circ$ ($c = 0,98$, CHCl_3)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 7,23 – 7,16 (2H, m, H_{ar}), 7,09 – 7,02 (3H, m H_{ar}), 3,91 – 3,86 (1H, m, H_1), 3,64 – 3,55 (1H, m, H_1), 2,93 – 2,90 (2H, m, H_2 , H_3), 2,3 – 2,22 (2H, m, H_3), 2,15 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 1,72 – 1,55 (4H, m, H_1' , H_2'), 0,08 (6H, s, $\text{Me}_2\text{-Si}$)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 63 MHz) δ ppm: 139,04 (C), 128,20 (2 x CH, C_{ar}), 127,97 (2 x CH, C_{ar}), 124,12 (CH, C_{ar}), 107,76 (C, C_5'), 83,46 (C, C_4'), 61,46 (CH_2 , C_1), 58,28 (CH), 55,24 (CH), 30,34 (CH_2), 26,29 (CH_2), 24,72 (CH_2), 19,43 (CH_2), -2,07 (2 x CH_3 , Me-SiBn)

EMAR: [ESI-TOF] $^+$ m/z: calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{NaSi}]^+$: 311,1437; encontrado: 311,1450

3.7. Síntese de (S)-8-(benzildimetilsilil)octen-7-in-3-ol (**9**)

Passo 1): Num balão seco e purgado, com barra agitadora e septo para a entrada de árgon, dissolveu-se **8** (2,8 g, 9,7 mmol, 1 eq.) em THF (50 mL) e adicionou-se imidazol (1,32 g, 19,4 mmol, 2 eq.). Após a solução dos componentes adicionou-se trifenilfosfina (3,82 g, 14,6 mmol, 1,5 eq.) e iodo (3,70 g, 14,6 mmol, 1,5 eq.) e deixou-se a mistura sob agitação, à t.a., durante 20 min. A mistura adquiriu cor castanha. A reação foi controlada por CCF e, ao fim desse tempo, verificou-se que já não havia substância de partida. Adicionou-se, sob agitação, solução saturada de Na₂S₂O₃ (30 mL) e a mistura teve transição de cor castanho para amarelo e, finalmente, branco. Transferiu-se a mistura reacional para um funil de separação e extraiu-se a fase aquosa com AcOEt (3 x 10 mL) e as fases orgânicas combinadas lavaram-se com solução saturada de NaCl (2 x 10 mL), secaram-se com sulfato de sódio anidro, Na₂SO₄, filtraram-se e evaporou-se o solvente num evaporador rotativo. Obteve-se um sólido branco, que se utilizou diretamente no passo 2).

Passo 2): Num balão seco e purgado, com barra agitadora e septo para a entrada de árgon e contendo o produto obtido no passo 1) adicionou-se EtOH (50 mL) e zinco (6,35 g, 97,1 mmol, 10 eq.). Sobre a suspensão formada adicionou-se AcOH (1,17 mL, 19,4 mmol, 2 eq.) e deixou-se a mistura sob agitação, à t.a., durante 30 min. A mistura adquiriu cor cinzenta. A reação foi controlada por CCF e, ao fim desse tempo, deu-se por terminada a reação. Adicionou-se, sob agitação, solução saturada de NaHCO₃ (10 mL) e filtrou-se a mistura sob sílica e celite, usando AcOEt como solvente. Transferiu-se a mistura para um funil de separação e lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de NaCl (2 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas secaram-se com sulfato de sódio anidro, Na₂SO₄, filtraram-se e evaporou-se o solvente num evaporador rotativo. Obteve-se um sólido branco.

Ao sólido branco presente num balão de fundo redondo adicionou-se sucessivamente uma mistura de 5% AcOEt/Hex e recorreu-se ao uso de ultrassons durante alguns segundos, para dissolver o composto desejado sem a contaminação de

trifenilfosfina. Transferiu-se a mistura para outro balão de fundo redondo, controlando por CCF a última porção de mistura de solvente adicionada para verificar a existência de composto retido na trifenilfosfina. No fim, procedeu-se a evaporação controlada do solvente e obteve-se um crude amarelo.

Procedeu-se à sua purificação por cromatografia em coluna (4,5 x 5 cm de SiO₂), usando o eluente 20% AcOEt/Hex e o produto pretendido **9** (2,2 g) foi identificado por RMN (¹H, ¹³C e ¹³C-DEPT) e EM. Rendimento de 82%.

Aspetto: óleo transparente

$\eta = 82\%$

$R_f = 0,5$ (30% AcOEt/Hex)

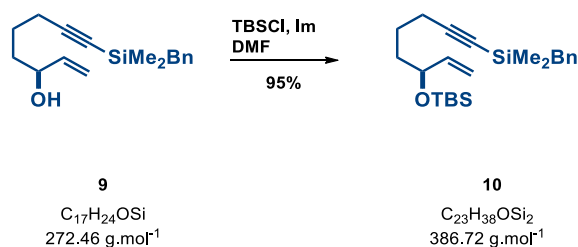
$[\alpha]_D^{25} = + 3,3^\circ$ (c = 0,90, CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm: 7,26 – 7,14 (2H, m, H_{ar}), 7,09 – 7,03 (3H, m, H_{ar}), 5,85 (1H, ddd, $J_1 = 15$, $J_2 = 10$, $J_3 = 7,5$ Hz, H-2), 5,21 (1H, d, $J = 15$ Hz, H-1 trans), 5,11 (1H, d, $J = 10$ Hz, H-1 cis), 4,12 – 4,10 (1H, m, H-3), 2,28 – 2,21 (2H, m, H-6), 2,16 (2H, s, CH₂-Ph), 1,71 (1H, sl, -OH), 1,59 (4H, m, CH₂), 0,08 (6H, s, Me₂-SiBn).

RMN ¹³C (CDCl₃, 63 MHz) δ ppm: 140,92 (CH, C-2), 139,07 (C), 128,30 (2 x CH, CH_{ar}), 128,05 (2 x CH, CH_{ar}), 124,17 (CH, CH_{ar}), 114,80 (CH₂, C-1), 108,44 (C, C-8), 83,19 (C, C-7), 72,64 (CH, C-3), 35,85 (CH₂), 26,41 (CH₂), 24,24 (CH₂), 19,68 (CH₂), -1,98 (2 x CH₃, Me-SiBn)

EMAR: [ESI-TOF]⁺ m/z: calculado para [C₁₇H₂₅OSi]⁺: 273,1669; encontrado: 273,1669

3.8. Síntese de (S)-benzil(6-((terc-butildimetilsilil)oxi)oct-7-eninil)dimetilsilano (**10**)



Num balão seco e purgado, com barra agitadora e septo para a entrada de argon, dissolveu-se **9** (5,72 g, 21,0 mmol, 1 eq.) em DMF (150 mL).

Adicionou-se imidazol (4,29 g, 63,0 mmol, 3 eq.) e TBSCl (4,75 g, 31,5 mmol, 1, eq.) e deixou-se a mistura reacional em agitação contínua, à t.a., tapada com tampa de teflon, durante 5h. A mistura reacional adquiriu cor amarelo claro. A reação foi controlada por CCF e, ao fim desse tempo, deu-se por terminada a reação.

Transferiu-se a mistura para um funil de separação e lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de NaCl (2 x 20 mL). Extraíu-se a fase aquosa com Hex (3 x 20 mL) e as fases orgânicas combinadas secaram-se com sulfato de sódio anidro, Na_2SO_4 , filtraram-se e evaporou-se o solvente num evaporador rotativo, dissolveu-se novamente em Hex e voltou-se a concentrar. Obteve-se um óleo transparente.

Procedeu-se à sua purificação por cromatografia em coluna (5,5 x 5 cm de SiO_2), usando o eluente Hex e o produto pretendido **10** (7,7 g) foi identificado por RMN (^1H , ^{13}C e ^{13}C -DEPT) e EM. Rendimento de 95%.

Aspeto: óleo transparente

$\eta = 95\%$

$R_f = 1$ (20% AcOEt/Hex)

$[\alpha]_D^{25} = +9,1^\circ$ (c = 1,3, CHCl_3)

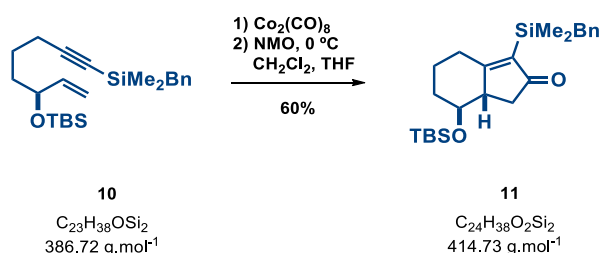
RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 7,45 – 7,35 (2H, m, H_{ar}), 7,28 – 7,23 (3H, m, H_{ar}), 5,98 (1H, ddd, $J_1 = 17,0$ $J_2 = 10,5$, $J_3 = 5,9$ Hz, H-7), 5,34 (1H, d, $J = 17,1$ Hz, H-8 trans),

5,23 (1H, d, $J = 10,3$ Hz, H-8 cis), 4,31 (1H, m, H-6), 2,41 (2H, t, $J = 6,2$ Hz, CH₂), 2,36 (2H, s, CH₂-Ph), 1,82 – 1,67 (4H, m, 2 x CH₂), 1,09 (9H, s, Me₃C-Si), 0,28 (6H, s, 2 x MeSi^tBu), 0,25 (3H, s, Me-SiBn), 0,23 (3H, s, Me-SiBn).

RMN ¹³C (CDCl₃, 63 MHz) δ ppm: 141,42 (CH, C-7), 139,18 (C), 128,31 (2 x CH, CH_{ar}), 128,07 (2 x CH, CH_{ar}), 124,20 (CH, CH_{ar}), 113,76 (CH₂, C-8), 108,69 (C, C-1), 82,94 (C, C-2), 73,28 (CH, C-6), 36,91 (CH₂), 26,49 (CH₂), 26,19 (3 x CH₃, Me₃C-Si), 24,04 (CH₂), 19,81 (CH₂), 18,22 (C, C-Si), -1,94 (2x CH₃, Me-SiBn) -4,40 (CH₃, Me-Si^tBu), -4,84 (CH₃, Me-Si^tBu).

EMAR: [ESI-TOF]⁺ m/z: calculado para [C₂₃H₃₉OSi]⁺: 387,2533; encontrado: 387,2525

3.9. Síntese de (7S,7aS)-3-(benzildimetilsilil)-7-((*terc*-butildimetil silil)oxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-1H-inden-2(4H)-ona (**11**)



Num balão seco e purgado, com barra agitadora e septo para a entrada de árgon, dissolveu-se **10** (2,4 g, 6,2 mmol, 1 eq.) em DCM (50 mL).

Adicionou-se Co₂(CO)₈ (4,0 g, 11,7 mmol, 1,9 eq.) e deixou-se a mistura reacional em agitação contínua, à t.a., tapada com tampa de teflon, durante 2h. A mistura reacional adquiriu cor castanha. A reação foi controlada por CCF e, ao fim desse tempo, verificou-se que já não existia substância de partida.

Adicionou-se THF (100 mL) e DCM (50 mL) e arrefeceu-se a mistura reacional a 0 °C com um banho de água e gelo. De seguida, adicionou-se NMO (8,69 g, 74,2 mmol, 12 eq.) e colocou-se a mistura à t.a. e deixou-se sob agitação, tapada com tampa de teflon, durante 48h. A reação foi controlada por CCF e, ao fim desse tempo, deu-se por terminada a reação.

Filtrou-se a mistura sob sílica e celite, usando uma mistura 20% AcOEt/Hex para lavar e evaporou-se o solvente num evaporador rotativo. Obteve-se um óleo amarelo.

Procedeu-se à sua purificação por cromatografia em coluna (4,5 x 6,5 cm de SiO₂), usando o eluente Hex e o produto pretendido **11** (2,4 g) foi identificado por RMN (¹H, ¹³C e ¹³C-DEPT) e EM. Rendimento de 60%.

Aspeto: óleo transparente

η = 60%

R_f = 0,3 (2% AcOEt/Hex)

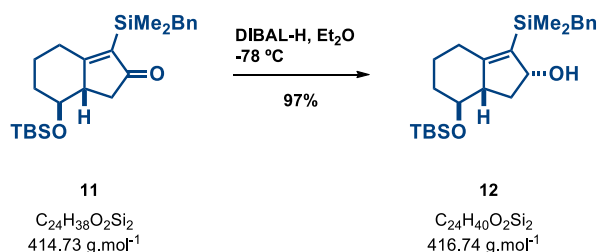
$[\alpha]_D^{25} = +26,2^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm: 7,19 – 7,16 (2H, m, H_{ar}), 7,11-7,08 (1H, m, H_{ar}), 6,93 (2H, d, J = 6,6 Hz, H_{ar}), 3,10 (1H, td, J_1 = 10,6, J_2 = 4, H-7), 2,68 – 1,75 [2,68 – 2,44 (4H, m), 2,29 (2H, d, J = 12,1 Hz, CH₂-Ph), 1,95 – 2,07 (2H, m), 1,96 – 1,80 (3H, m, H-1, H-4, H-5, H-6, H-7a)], 0,88 (9H, s, Me₃C-Si), 0,22 (6H, s, 2 x Me-Si^tBu), 0,07 (3H, s, Me-SiBn), 0,06 (3H, s, Me-SiBn).

RMN ¹³C (CDCl₃, 63 MHz) δ ppm: 213,10 (C, C-2) 189,31 (C, C-3a), 140,00 (C, C-3), 136,22 (C), 128,22 (2x CH, CH_{ar}), 127,99 (2x CH, CH_{ar}), 123,94 (CH, CH_{ar}), 77,51 (CH, C-7), 52,72 (CH, C-7a), 40,84 (CH₂), 34,99 (CH₂), 30,34 (CH₂), 25,74 (3 x CH₃, Me₃C-Si), 25,35 (CH₂), 23,66 (CH₂), 17,93 (C, C-Si), -2,18 (CH₃, Me-Si^tBu), -2,34 (CH₃, Me-Si^tBu), -3,98 (CH₃, Me-SiBn), -4,65 (CH₃, Me-SiBn).

EMAR: [ESI-TOF]⁺ m/z: calculado para [C₂₄H₃₉O₂Si₂]⁺: 415,2483; encontrado: 415,2464

3.10. Síntese de (2*R*,7*S*,7*aS*)-3-(benzildimetilsilil)-7-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,4,5,6,7,7*a*-hexahidro-1*H*-inden-2-ol (**12**)



Num balão seco e purgado, com barra agitadora e septo para a entrada de árgon, dissolveu-se **11** (2,4 g, 5,7 mmol, 1 eq.) em Et₂O (40 mL). Arrefeceu-se a mistura a -78 °C e, seguidamente, adicionou-se DIBAL-H (12,0 mL, 12,0 mmol, 2,1 eq.) e deixou-se reagir durante 15 min. Passado esse tempo, colocou-se a mistura reacional, de cor amarelo claro, à t.a. e deixou-se em agitação contínua durante 1h. A mistura ficou transparente. A reação foi controlada por CCF e, ao fim desse tempo, deu-se por terminada a reação.

Transferiu-se a mistura para um funil de separação e lavou-se a fase orgânica com uma solução aquosa de 10 % HCl (2 x 5 mL). Extraíu-se a fase aquosa com uma mistura de 20% AcOEt/Hex (3 x 10 mL) e as fases orgânicas combinadas secaram-se com sulfato de sódio anidro, Na₂SO₄, filtraram-se e evaporou-se o solvente num evaporador rotativo. Obteve-se um óleo amarelo.

Procedeu-se à sua purificação por cromatografia em coluna (3 x 4 cm de SiO₂), usando o eluente 3% AcOEt/Hex e o produto pretendido **12** (2,3 g) foi identificado por RMN (¹H, ¹³C e ¹³C-DEPT) e EM. Rendimento de 97%.

Aspeto: óleo transparente

$\eta = 97\%$

$R_f = 0,5$ (10% AcOEt/Hex)

$[\alpha]_D^{25} = +23,8^\circ$ (c = 1,2, CHCl₃)

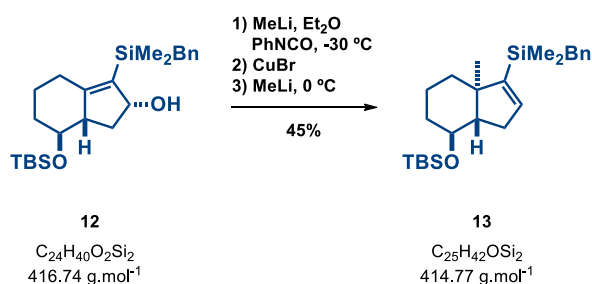
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm: 7,25 – 7,19 (2H, m, H_{ar}), 7,13 – 7,06 (1H, m, H_{ar}), 7,01 (2H, d, $J = 6,8$, H_{ar}), 4,73 (1H, sl, H-2), 3,26 (1H, td, $J_1 = 9,9$, $J_2 = 4,0$, H-7), 2,55 – 1,24 (11H [2,55 – 2,28, m], 2,24 [2H, d, $J = 6,0$, CH₂Ph], [1,93 – 1,70, m], [1,38 – 1,24,

m], H-1, H-4, H-5, H-6, H-7a), 0,91 (9H, s, $\text{Me}_3\text{C-Si}$), 0,19 (3H, s, Me-Si^tBu), 0,17 (3H, s, Me-Si^tBu), 0,10 (3H, s, Me-SiBn), 0,09 (3H, s, Me-SiBn).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 63 MHz) δ ppm: 158,67 (C, C-3a), 140,16 (C, C-3), 134,97 (C), 128,26 (2x CH, CH_{ar}), 128,04 (2x CH, CH_{ar}), 124,05 (CH, CH_{ar}), 81,43 (CH, C-7), 78,51 (CH, C-7a), 56,32 (CH, C-14), 39,80 (CH_2), 35,21 (CH_2), 28,71 (CH_2), 26,66 (CH_2), 25,82 (3 x CH_3 , $\text{Me}_3\text{C-Si}$), 24,03 (CH_2), 18,00 (C, C-Si), -1,77 (CH_3 , Me-Si^tBu), -2,51 (CH_3 , Me-Si^tBu), -4,01 (CH_3 , Me-SiBn), -4,50 (CH_3 , Me-SiBn).

EMAR: [ESI-TOF]⁺ m/z: calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{NaSi}_2]^+$: 439,2459; encontrado: 439,2442

3.11. Síntese de Benzil ((3a*R*,7*S*,7a*S*)-7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-3-il) dimetilsilano (**13**)



Num balão seco e purgado, com barra agitadora e septo para a entrada de árgon, dissolveu-se **12** (0,89 g, 2,1 mmol, 1 eq.) em Et₂O (30 mL). Arrefeceu-se a mistura a -30 °C e, seguidamente, adicionou-se MeLi lentamente (1,8 mL, 2,2 mmol, 1,05 eq.) e deixou-se reagir durante 10 min. Passado esse tempo, adicionou-se PhNCO (0,28 μL , 2,3 mmol, 1,1 eq.), gota a gota e deixou-se sob agitação durante 2h, à ta. A mistura adquiriu cor amarelo claro.

Passado esse tempo, protegeu-se a mistura reacional da luz e adicionou-se CuBr (0,30 g, 2,1 mmol, 1 eq.), deixando a agitar durante 1h. A mistura adquiriu cor verde-claro.

Após 1h, arrefeceu-se a mistura a 0 °C e adicionou-se MeLi (1,9 mL, 2,3 mmol, 1,1 eq.) lentamente, deixando a mistura reacional sob agitação. A mistura adquiriu cor amarelo e depois verde-claro.

A mistura reacional foi controlada por CCF e, ao fim de 20h, verificou-se que ainda existia substância de partida. Adicionou-se mais 0,3 eq. de MeLi. A mistura reacional adquiriu cor verde-escuro.

Ao fim de 25h deu-se por terminada a reação.

Parou-se a reação adicionando solução saturada de NH_4Cl (30 mL) e deixou-se sob agitação durante 30 min. Transferiu-se a mistura para um funil de separação e extraiu-se a fase aquosa com uma mistura de 20% AcOEt/Hex (3 x 5 mL) e as fases orgânicas combinadas secaram-se com sulfato de sódio anidro, Na_2SO_4 , filtraram-se e evaporou-se o solvente num evaporador rotativo. Obteve-se um óleo castanho-claro.

Procedeu-se à sua purificação por cromatografia em coluna (2,5 x 9 cm de SiO_2), usando o eluente Hex e o produto pretendido **13** (0,4 g) foi identificado por RMN (^1H , ^{13}C e ^{13}C -DEPT) e EM. Rendimento de 45%.

Aspeto: óleo amarelo

$\eta = 45\%$

$R_f = 0,9$ (5% AcOEt/Hex)

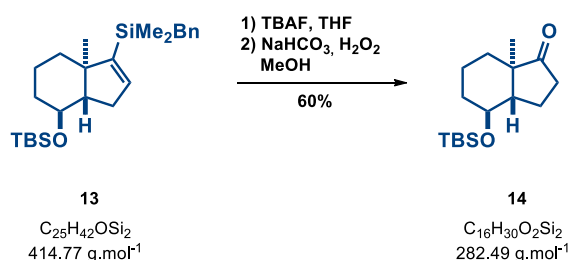
$[\alpha]_D^{25} = +7,0^\circ$ (c = 1,6, CHCl_3)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 7,22 – 7,19 (2H, m, H_{ar}), 7,08 – 7,05 (1H, m, H_{ar}), 7,00 (2H, d, $J = 7,2$, H_{ar}), 6,03 (1H, dd, $J_1 = 3,0$, $J_2 = 1,4$ Hz, H-2), 3,77 (1H, td, $J_1 = 10,5$, $J_2 = 4,6$, H-7), 2,40 – 2,27 (1H, m, H-7a), 2,18 (2H, s, CH_2Si), 2,12 – 1,19 [2,12 – 2,04 (1H, m), 1,98 – 1,89 (1H, m), 1,82 – 1,74 (1H, m), 1,71 – 1,55 (3H, m), 1,42 – 1,32 (1H, m), 1,29 – 1,20 (1H, m), H-1, H-4, H-5, H-6], 0,90 (9H, s, $\text{Me}_3\text{C-Si}$), 0,79 (3H, s, H-8), 0,07 (6H, s, $\text{Me}_2\text{-Si}^t\text{Bu}$), 0,06 (3H, s, Me-SiBn), 0,03 (3H, s, Me-SiBn).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ ppm: 154,87 (C, C-3), 141,61 (CH, C-2), 140,06 (C), 128,32 (2x CH, CH_{ar}), 128,00 (2x CH, CH_{ar}), 123,81 (CH, CH_{ar}), 70,34 (CH, C-7), 58,43 (CH, C-7a), 51,69 (C, C-3a), 36,87 (CH_2), 35,93 (CH_2), 34,05 (CH_2), 26,43 (CH_2), 25,87 (3 x CH_3 , $\text{Me}_3\text{C-Si}$), 21,93 (CH_2), 18,19 (C, C-Si), 17,16 (CH_3 , C-8), -2,32 (CH_3 , Me-Si t Bu), -2,63 (CH_3 , Me-Si t Bu), -4,23 (CH_3 , Me-SiBn), -4,67 (CH_3 , Me-SiBn).

EMAR: [ESI-TOF] $^+$ m/z: calculado para $[\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{OSi}_2]^+$: 415,3058; encontrado: 415,3049

3.12. Síntese de (3a*S*,4*S*,7a*R*)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-7a-metil octahidro-1*H*-inden-1-ona (**14**)



Num balão seco e purgado, com barra agitadora e septo para a entrada de árgon, dissolveu-se **13** (0,3 g, 0,7 mmol, 1 eq.) em THF seco (1,3 mL). Seguidamente, adicionou-se TBAF (1,5 mL, 1,5 mmol, 2,3 eq.) gota a gota e deixou-se a mistura reacional sob agitação durante 1h. A mistura reacional adquiriu cor castanha. A reação foi controlada por CCF e, após esse tempo, verificou-se que já não havia substância de partida. Adicionou-se MeOH seco (3 mL), NaHCO₃ (0,11 g, 1,3 mmol, 2 eq.) e H₂O₂ (1,30 mL, 13,2 mmol, 20 eq., 30%) e deixou-se agitar à t.a.. A mistura adquiriu cor branca.

A mistura reacional foi controlada por CCF e, ao fim de 44h, deu-se por terminada a reação.

A reação parou-se arrefecendo a mistura reacional a 0 °C e adicionando-se 12 eq. de Na₂S₂O₃ (2,1 g). Deixou-se sob agitação durante 30 min. Após esse tempo, filtrou-se a vácuo sob camada de sílica, lavando com uma mistura de 20% AcOEt/Hex. Obteve-se um óleo amarelo.

Procedeu-se à sua purificação por cromatografia em coluna (2,5 x 6 cm de SiO₂), usando o eluente Hex e o produto pretendido **14** (0,12 mg) foi identificado por RMN (¹H, ¹³C e ¹³C-DEPT) e EM. Rendimento de 60%.

Aspeto: óleo amarelo-claro

$\eta = 60 \%$

$R_f = 0,3$ (5% EtOAc/Hex)

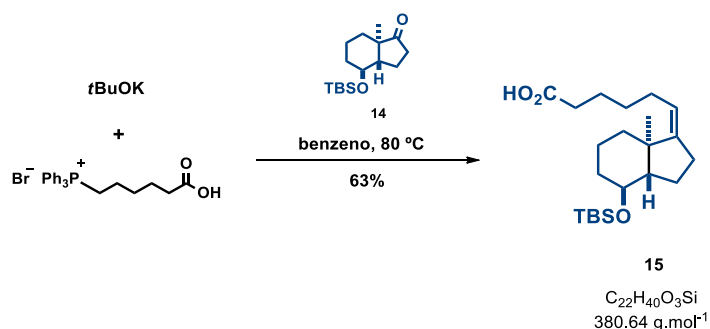
$[\alpha]_D^{25} = -65,7^\circ$ (c = 1,5, CHCl₃)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 3,70 (1H, td, $J_1 = 10$, $J_2 = 4,5$, H-4), 2,51 – 2,36 (1H, m, H-3a), 2,18 – 1,08 [2,18 – 1,85 (3H, m), 1,78 – 1,43 (5H, m), 1,26 – 1,08 (2H, m), H-2, H-3, H-5, H-6, H-7], 0,88 (9H, s, CH_3 , $\text{Me}_3\text{C-Si}$), 0,86 (3H, s, H-8), 0,05 (6H, s, $\text{Me}_2\text{-Si}^t\text{Bu}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ ppm: 220,38 (C, C-1), 70,64 (CH, C-4), 52,35 (CH, C-3a), 49,35 (C, C-7a), 36,66 (CH_2), 35,39 (CH_2), 30,98 (CH_2), 25,76 (3 x CH_3 , $\text{Me}_3\text{C-Si}$), 21,92 (CH_2), 20,82 (CH_2), 18,09 (C, C-Si), 13,65 (CH_3 , C-8), -4,27 (CH_3 , $\text{Me-Si}^t\text{Bu}$), -4,77 (CH_3 , $\text{Me-Si}^t\text{Bu}$).

EMAR: $[\text{EI}]^+$ m/z: calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}]^+$: 282,2015; encontrado: 282,2011.

3.13. Síntese de Ácido (*Z*)-6-((3*aS*,4*S*,7*aR*)-4-((terc-butildimetil silil)oxi)-7*a*-metiloctahidro-1*H*-indenilideno)hexanóico (**15**)



Num tubo de reação, previamente purgado com Ar, dissolveu-se $(\text{Ph}_3\text{P}(\text{CH}_2)_5\text{CO}_2\text{H})^+ \text{Br}^-$ (0,07 g, 1,5 mmol, 3,5 eq.) em benzeno (3 mL). Adicionou-se $^t\text{BuOK}$ (2,8 mL, 4,5 mmol, 10,5 eq.) e deixou-se agitar sob refluxo a 80 °C durante 4h.

Ao fim desse tempo, adicionou-se **14** (0,12 g, 0,42 mmol, 1 eq.) via cânula, dissolvido em benzeno (1,2 mL) e deixou-se sob agitação à mesma temperatura.

A mistura reacional foi controlada por CCF e, ao fim de 32h deu-se por terminada a reação.

A reação parou-se adicionando 10 mL de água sob agitação. De seguida, transferiu-se a mistura para um funil de separação e lavou-se com água. A fase aquosa acidificou-se com uma solução 10% HCl (5 mL) e extraiu-se com AcOEt (5 x 5 mL).

As fases orgânicas combinadas secaram-se com sulfato de sódio anidro, Na₂SO₄, filtraram-se e evaporou-se o solvente num evaporador rotativo. Obteve-se um óleo vermelho-escuro.

Procedeu-se à sua purificação por cromatografia em coluna (1,5 x 6,5 cm de SiO₂), usando o eluente 4% AcOEt/Hex e o produto pretendido **15** (0,1 g) foi identificado por RMN (¹H, ¹³C e ¹³C-DEPT) e EM. Rendimento de 63%.

Aspetto: óleo amarelo

η = 63%

R_f = 0,3 (20% EtOAc/Hex)

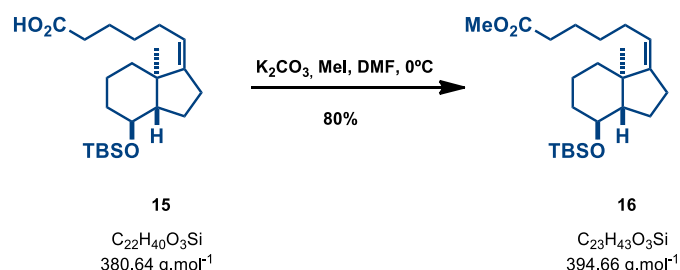
$[\alpha]_D^{25} = + 5,3^\circ$ (c = 0,75, CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm: 4,99 (1H, ddd, $J_1 = 7,2$, $J_2 = 5,5$, $J_3 = 1,9$ Hz, H-6), 3,59 (1H, td, $J_1 = 10,1$, $J_2 = 4,5$ Hz, H-4'), 2,35 (2H, t, $J = 7,5$ Hz, H-2)], 2,24 – 1,21 [2,24 – 1,98 (4H, m), 1,95 – 1,75 (2H, m), 1,71 – 1,55 (4H, m), 1,47 – 1,21 (7H, m), H-3, H-4, H-5, H-2', H-3', H-3'a, H-5', H-6', H-7'], 0,88 (9H, s, CH₃, Me₃C-S), 0,87 (3H, s, H-8'), 0,04 (6H, s, Me₂-Si^tBu).

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ ppm: 179,94 (C=O, C-1), 149,89 (C, C-1'), 119,38 (CH, C-6), 71,06 (CH, C-4'), 57,08 (CH, C-3'a), 45,99 (C, C-7'a), 36,63 (2x CH₂), 33,99 (CH₂), 31,14 (CH₂), 30,04 (CH₂), 27,09 (CH₂), 25,87 (3 x CH₃, Me₃C-Si), 24,61 (CH₂), 24,42 (CH₂), 21,99 (CH₂), 18,19 (C, C-Si), 17,39 (CH₃, C8'), -4,25 (CH₃, Me-Si^tBu), -4,69 (CH₃, Me-Si^tBu).

EMAR: [ESI-TOF]⁺ m/z: calculado para [C₂₂H₄₀O₃NaSi]⁺: 403,2638; encontrado: 403,2646.

3.14. Síntese de (Z)-6-((3a*S*,4*S*,7a*R*)-4-((*tert*-butildimetil silil)oxi)-7a-metiloctahidro-1*H*-inden-1-ilideno)hexanoato de metilo (**16**)



Num balão seco e purgado, com barra agitadora e septo para a entrada de árgon, dissolveu-se **15** (0,60 g, 0,16 mmol, 1 eq.) em DMF (2 mL). Adicionou-se K_2CO_3 (0,20 g, 0,17 mmol, 1,1 eq.). Arrefeceu-se a mistura reacional a 0 °C e, sobre a suspensão adicionou-se lentamente iodometano (10 µL, 0,17 mmol, 1,1 eq.) e deixou-se agitar durante 10 min aquela temperatura. Ao fim desse tempo deixou-se a mistura reacional à ta e sob agitação durante 12h. A mistura reacional adquiriu cor amarela e foi controlada for CCF. Ao fim desse tempo verificou-se que ainda existia substância de partida. Arrefeceu-se a mistura reacional a 0 °C e adicionou-se mais 0,5 eq. de iodometano.

Ao fim de 12h deu-se por terminada a reação.

A reação parou-se adicionando 5 mL de água sob agitação. De seguida, transferiu-se a mistura para um funil de separação e lavou-se com água (2 x 5 mL). A fase aquosa extraiu-se com AcOEt (2 x 5 mL).

As fases orgânicas combinadas secaram-se com sulfato de sódio anidro, Na_2SO_4 , filtraram-se e evaporou-se o solvente num evaporador rotativo. Obteve-se um óleo amarelo.

Procedeu-se à sua purificação por cromatografia em coluna (1,5 x 3 cm de SiO_2), usando o eluente Hex e o produto pretendido **16** (0,50 g) foi identificado por RMN (^1H , ^{13}C e ^{13}C -DEPT) e EM. Rendimento de 80%.

Aspeto: óleo amarelo

$\eta = 80\%$

$R_f = 0,8$ (20% EtOAc/Hex)

$[\alpha]_D^{25} = + 1,9^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm: 4,99 (1H, ddd, $J_1 = 7,2$, $J_2 = 4,7$, $J_3 = 1,9$ Hz, H-6), 3,66 (3H, s, MeO₂C), 3,58 (1H, td, $J = 10,2$, 4,5 Hz, H-4'), 2,30 (2H, t, $J = 7,5$ Hz, H-2) 2,20 – 1,23 [2,20 – 2,02 (4H, m), 1,92 – 1,76 (2H, m), 1,67 – 1,55 (4H, m), 1,42 – 1,23 (7H, m) , H-3, H-4, H-5, H-2', H-3', H-3'a, H-5', H-6', H-7'], 0,87 (9H, s, CH₃, Me₃C-Si), 0,86 (3H, s, H-8'), 0,04 (6H, s, Me₂-Si^tBu).

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ ppm: 174,26 (C=O, C-1), 149,80 (C, C-1'), 119,48 (CH, C-6), 71,03 (CH, C-4'), 57,09 (CH, C-3'a), 51,46 (CH₃, MeO₂C), 45,97 (C, C-7'a), 36,63 (2 x CH₂), 34,04 (CH₂), 31,13 (CH₂), 30,15 (CH₂), 27,11 (CH₂), 25,86 (3 x CH₃, Me₃C-Si), 24,71 (CH₂), 24,61 (CH₂), 21,99 (CH₂), 18,19 (C, C-Si), 17,37 (CH₃, C8'), -4,25 (CH₃, Me-Si^tBu), -4,69 (CH₃, Me-Si^tBu).

EMAR: [ESI-TOF]⁺ m/z: calculado para [C₂₃H₄₂O₃NaSi]⁺: 417,2795; encontrado: 417,280.

V. Referências Bibliográficas

Referências Bibliográficas

1. DeLuca, H. F., History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *BoneKey Rep* **2014**, 3.
2. McCollum, E. V.; Simmonds, N.; Becker, J. E.; Shipley, P. G., STUDIES ON EXPERIMENTAL RICKETS: XXI. AN EXPERIMENTAL DEMONSTRATION OF THE EXISTENCE OF A VITAMIN WHICH PROMOTES CALCIUM DEPOSITION. *Journal of Biological Chemistry* **1922**, 53 (2), 293-312.
3. Windaus, A.; Linsert, O., Über die Ultraviolett-Bestrahlung des Dehydroergosterins. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1928**, 465 (1), 148-166.
4. Norman, Anthony W.; *Vitamin D*. Berlin: De Gruyter, **1979**.
5. Holick, M.; Frommer, J.; McNeill, S.; Richtand, N.; Henley, J.; Potts, J., Photometabolism of 7-dehydrocholesterol to previtamin D₃ in skin. *Biochemical and biophysical research communications* **1977**, 76 (1), 107-114.
6. Holick, M. F., The Cutaneous Photosynthesis of Previtamin D₃: A Unique Photoendocrine System. *J Invest Dermatol* **1981**, 77 (1), 51-58.
7. Fraser, D.; Kodicek, E., Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite. **1970**.
8. Makin, G.; Lohnes, D.; Byford, V.; Ray, R.; Jones, G., Target cell metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ to calcitroic acid. Evidence for a pathway in kidney and bone involving 24-oxidation. *Biochemical Journal* **1989**, 262 (1), 173-180.
9. Dusso, A. S.; Brown, A. J.; Slatopolsky, E., Vitamin D. *American Journal of Physiology - Renal Physiology* **2005**, 289 (1), F8.
10. Kato, S., The Function of Vitamin D Receptor in Vitamin D Action. *The Journal of Biochemistry* **2000**, 127 (5), 717-722.
11. Shaffer, P. L.; Gewirth, D. T., Vitamin D Receptor–DNA Interactions. In *Vitamins & Hormones*, Academic Press: 2004; Vol. Volume 68, pp 257-273.
12. Rochel, N.; Wurtz, J. M.; Mitschler, A.; Klaholz, B.; Moras, D., The Crystal Structure of the Nuclear Receptor for Vitamin D Bound to Its Natural Ligand. *Molecular Cell* **2000**, 5 (1), 173-179.
13. Bouillon, R.; Okamura, W. H.; Norman, A. W., Structure-Function Relationships in the Vitamin D Endocrine System. *Endocrine Reviews* **1995**, 16 (2), 200-257.
14. Feldman, D., J. Wesley. P., Adams J. Vitamin D. Amsterdam: Academic, **2011**.
15. Bikle, D. D., Chapter 69 - Vitamin D and Bone Mineral Metabolism in Hepatogastrointestinal Diseases A2 - Feldman, David. In *Vitamin D (Third Edition)*, Pike, J. W.; Adams, J. S., Eds. Academic Press: San Diego, 2011; pp 1299-1323.
16. Bikle, Daniel D., Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chemistry & Biology* **2014**, 21 (3), 319-329.
17. Bouillon, R.; Eelen, G.; Verlinden, L.; Mathieu, C.; Carmeliet, G.; Verstuyf, A., Vitamin D and cancer. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **2006**, 102 (1–5), 156-162.
18. Krishnan, A. V.; Trump, D. L.; Johnson, C. S.; Feldman, D., The Role of Vitamin D in Cancer Prevention and Treatment. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* **2010**, 39 (2), 401-418.
19. Etten, E. v.; Mathieu, C., Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: Basic concepts. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **2005**, 97 (1–2), 93-101.
20. Ettinger, R. A.; DeLuca, H. F., The vitamin D endocrine system and its therapeutic potential. In *Advances in Drug Research*, Bernard, T.; Urs, A. M., Eds. Academic Press: 1996; Vol. Volume 28, pp 269-312.
21. Deeb, K. K.; Trump, D. L.; Johnson, C. S., Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* **2007**, 7 (9), 684-700.

22. Norman, A.; Bouillon, R.; Farach-Carson, M.; Bishop, J.; Zhou, L.-X.; Nemere, I.; Zhao, J.; Muralidharan, K.; Okamura, W., Demonstration that 1 beta, 25-dihydroxyvitamin D3 is an antagonist of the nongenomic but not genomic biological responses and biological profile of the three A-ring diastereomers of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3. *Journal of Biological Chemistry* **1993**, 268 (27), 20022-20030.
23. Perlman, K. L.; Sicinski, R. R.; Schnoes, H. K.; DeLuca, H. F., 1 α ,25-dihydroxy-19-nor-vitamin D3, a novel vitamin D-related compound with potential therapeutic activity. *Tetrahedron Letters* **1990**, 31 (13), 1823-1824.
24. KUMAGAI, G.; TAKANO, M.; SHINDO, K.; SAWADA, D.; SAITO, N.; SAITO, H.; KAKUDA, S.; TAKAGI, K.-I.; TAKIMOTO-KAMIMURA, M.; TAKENOUCI, K.; CHEN, T. C.; KITTA, A., C15-functionalized 16-Ene-1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 is a New Vitamin D Analog with Unique Biological Properties. *Anticancer Research* **2012**, 32 (1), 311-317.
25. Zhu, G.-D.; Chen, Y.; Zhou, X.; Vandewalle, M.; De Clercq, P. J.; Bouillon, R.; Verstuyf, A., Synthesis of CD-ring modified 1 α , 25-dihydroxy vitamin D analogues: C-ring analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1996**, 6 (14), 1703-1708.
26. Bouillon, R.; Allewaert, K.; van Leeuwen, J. P.; Tan, B. K.; Xiang, D. Z.; De Clercq, P.; Vandewalle, M.; Pols, H. A.; Bos, M. P.; Van Baelen, H., Structure function analysis of vitamin D analogs with C-ring modifications. *Journal of Biological Chemistry* **1992**, 267 (5), 3044-3051.
27. Nilsson, K.; Vallés, M. J.; Castedo, L.; Mouriño, A.; Halkes, S. J.; van de Velde, J. P., Synthesis and biological evaluation of 18-substituted analogs of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1993**, 3 (9), 1855-1858.
28. Bouillon, R.; Sarandeses, L. A.; Allewaert, K.; Zhao, J.; Mascareñas, L. J.; Mouriño, A.; Vrielynck, S.; De Clercq, P.; Vandewalle, M., Biologic activity of dihydroxylated 19-nor-(pre) vitamin D3. *Journal of Bone and Mineral Research* **1993**, 8 (8), 1009-1015.
29. Rambeck, W.; Weiser, H.; Zucker, H., Biological activity of fluorine-substituted 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in rats, in chicken and in Japanese quails. *Annals of nutrition and metabolism* **1986**, 30 (1), 9-14.
30. Zhou, J.-Y.; Norman, A. W.; Chen, D.-L.; Sun, G.-W.; Uskokovic, M.; Koeffler, H. P., 1, 25-Dihydroxy-16-ene-23-yne-vitamin D3 prolongs survival time of leukemic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1990**, 87 (10), 3929-3932.
31. Binderup, L.; Latini, S.; Binderup, E.; Bretting, C.; Calverley, M.; Hansen, K., 20-EPI-vitamin D3 analogues: A novel class of potent regulators of cell growth and immune responses. *Biochemical Pharmacology* **1991**, 42 (8), 1569-1575.
32. Carsten, C.; Ferdinand, M., Current Status of Vitamin D Signaling and Its Therapeutic Applications. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2012**, 12 (6), 528-547.
33. Pereira, F.; Larriba, M. J.; Muñoz, A., Vitamin D and colon cancer. *Endocrine-Related Cancer* **2012**, 19 (3), R51-R71.
34. Plum, L. A.; DeLuca, H. F., Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov* **2010**, 9 (12), 941-955.
35. Sanford, M.; McCormack, P. L., Eldecalcitol. *Drugs* **2011**, 71 (13), 1755-1770.
36. Jankowski, P.; Marczak, S.; Wicha, J., Methods for the Construction of trans-Hydrindane Rings and their Origins in Steroid Chemistry. Vitamin D Total Synthesis. *Tetrahedron* **1998**, 54 (40), 12071-12150.
37. Sardina, F. J.; Mouriño, A.; Castedo, L., Studies on the synthesis of side chain hydroxylated metabolites of vitamin D. Stereospecific syntheses of 25-hydroxy-7,8-dihydroergosterol and its C-24 epimer. *Tetrahedron Letters* **1983**, 24 (41), 4477-4480.
38. Peterson, P. E.; Breedlove Leffew, R. L.; Jensen, B. L., Studies of the ketone obtained from the ozonolysis of vitamin D. Molecular mechanics calculations for it and related hydrindanones. *The Journal of Organic Chemistry* **1986**, 51 (11), 1948-1954.
39. Pandey, G.; Raikar, S. B., A simple strategy for the synthesis of optically pure trans-hydrindane systems. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47 (12), 2029-2032.

40. Zhu, G.-D.; Okamura, W. H., Synthesis of Vitamin D (Calciferol). *Chemical Reviews* **1995**, 95 (6), 1877-1952.
41. Claisen, L., Über Umlagerung von Phenol-allyläthern in C-Allyl-phenole. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1912**, 45 (3), 3157-3166.
42. Kürti, L.; Czako, B., *Strategic applications of named reactions in organic synthesis: background and detailed mechanisms*. Elsevier Academic Press: 2005.
43. Lythgoe, B.; Roberts, D. A.; Waterhouse, I., Calciferol and its relatives. Part 20. A synthesis of Windaus and Grundmann's C19 ketone. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1977**, (23), 2608-2612.
44. Chapleo, C. B.; Hallett, P.; Lythgoe, B.; Waterhouse, I.; Wright, P. W., Calciferol and its relatives. Part 19. Synthetic applications of cyclic orthoesters: stereospecific synthesis of a bicyclic alcohol related to the vitamins D2. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1977**, (10), 1211-1218.
45. Trost, B. M.; Bernstein, P. R.; Funfschilling, P. C., A stereocontrolled approach toward vitamin D metabolites. A synthesis of the Inhoffen-Lythgoe diol. *Journal of the American Chemical Society* **1979**, 101 (15), 4378-4380.
46. Baggiolini, E. G.; Iacobelli, J. A.; Hennessy, B. M.; Uskokovic, M. R., Stereoselective total synthesis of 1.alpha.,25-dihydroxycholecalciferol. *Journal of the American Chemical Society* **1982**, 104 (10), 2945-2948.
47. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R., Synthesis and conversion of 2-methyl-2-(3-oxobutyl)-1,3-cyclopentanedione to the isomeric racemic ketols of the [3.2.1]bicyclooctane and of the perhydroindane series. *The Journal of Organic Chemistry* **1974**, 39 (12), 1612-1615.
48. Micheli, R. A.; Hojos, Z. G.; Cohen, N.; Parrish, D. R.; Portland, L. A.; Sciamanna, W.; Scott, M. A.; Wehrli, P. A., Total syntheses of optically active 19-nor steroids. (+)-Estr-4-ene-3,17-dione and (+)-13.beta.-ethylgon-4-ene-3,17-dione. *The Journal of Organic Chemistry* **1975**, 40 (6), 675-681.
49. Fernandez, B.; Martinez Perez, J. A.; Granja, J. R.; Castedo, L.; Mourino, A., Synthesis of hydrindan derivatives related to vitamin D. *The Journal of Organic Chemistry* **1992**, 57 (11), 3173-3178.
50. Johnson, W. S.; Elliott, J. D.; Hanson, G., Asymmetric synthesis via acetal templates. 6. A stereoselective approach to a key intermediate for the preparation of vitamin D metabolites. *Journal of the American Chemical Society* **1984**, 106 (4), 1138-1139.
51. Toh, H. T.; Okamura, W. H., Studies on vitamin D (calciferol) and its analogs. 25. Studies on a convergent route to side-chain analogues of vitamin D: 25-hydroxy-23-oxavitamin D3. *The Journal of Organic Chemistry* **1983**, 48 (9), 1414-1417.
52. Trost, B. M.; Hanson, P. R., A practical asymmetric synthesis of a 1,7-ene-yne A-ring synthon en route toward the total synthesis of vitamin D3 analogues. *Tetrahedron Letters* **1994**, 35 (44), 8119-8122.
53. Mouriño, A.; Torneiro, M.; Vitale, C.; Fernández, S.; Pérez-Sestelo, J.; Anné, S.; Gregorio, C., Efficient and versatile synthesis of a-ring precursors of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and analogues. Application to the synthesis of Lythgoe-Roche phosphine oxide. *Tetrahedron Letters* **1997**, 38 (26), 4713-4716.
54. Gogoi, P.; Sigüeiro, R.; Eduardo, S.; Mouriño, A., An Expeditious Route to 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 and Its Analogues by an Aqueous Tandem Palladium-Catalyzed A-Ring Closure and Suzuki Coupling to the C/D Unit. *Chemistry – A European Journal* **2010**, 16 (5), 1432-1435.
55. Harrison, R. G.; Lythgoe, B.; Wright, P. W., Calciferol and its relatives. Part XVIII. Total synthesis of 1 [small alpha]-hydroxyvitamin D3. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1974**, (0), 2654-2657.
56. Castedo, L.; Mascarenas, J. L.; Mourino, A.; Sarandeses, L. A., Palladium-catalyzed synthesis of dienynes related to 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3. *Tetrahedron Letters* **1988**, 29 (10), 1203-1206.

57. Castedo, L.; Mouriño, A.; Sarandeses, L. A., Palladium-catalyzed synthesis of dienynes related to vitamin D from enol triflates. *Tetrahedron Letters* **1986**, 27 (13), 1523-1526.
58. Aurrecoechea, J. M.; Okamura, W. H., A short, enantiospecific synthesis of the 1 α -hydroxyvitamin D enyne A-ring synthon. *Tetrahedron Letters* **1987**, 28 (42), 4947-4950.
59. Okamura, W. H.; Aurrecoechea, J. M.; Gibbs, R. A.; Norman, A. W., Studies of vitamin D (calciferol) and its analogs. 35. Synthesis and biological activity of 9,11-dehydrovitamin D3 analogs: stereoselective preparation of 6. β -vitamin D vinylallenes and a concise enynol synthesis for preparing the A-ring. *The Journal of Organic Chemistry* **1989**, 54 (17), 4072-4083.
60. Trost, B. M.; Verhoeven, T. R., Stereocontrolled approach to steroid side chain via organopalladium chemistry. Partial synthesis of 5. α -cholestanone. *Journal of the American Chemical Society* **1978**, 100 (11), 3435-3443.
61. Schmuff, N. R.; Trost, B. M., Organocuprate-mediated methods for the stereospecific introduction of steroid side chains at C-20. *The Journal of Organic Chemistry* **1983**, 48 (9), 1404-1412.
62. de los Angeles Rey, M.; Martínez-Pérez, J. A.; Fernández-Gacio, A.; Halkes, K.; Fall, Y.; Granja, J.; Mouriño, A., New Synthetic Strategies to Vitamin D Analogues Modified at the Side Chain and D Ring. Synthesis of 1 α ,25-Dihydroxy-16-ene-vitamin D3 and C-20 Analogues1. *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, 64 (9), 3196-3206.
63. Saha, B.; Smith, C. R.; RajanBabu, T. V., Ligand Tuning in Asymmetric Hydrovinylation of 1,3-Dienes. A Stereoselective Route to either Steroid-C(20) (S) or -C(20) (R) Derivatives. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, 130 (28), 9000-9005.
64. Lythgoe, B., Simonsen Lecture. Synthetic approaches to vitamin D and its relatives. *Chemical Society Reviews* **1980**, 9 (4), 449-475.
65. Manchand, P. S.; Uskokovic, M. R., Method of using vitamin D3 analogs with bis C-20 side chains. Google Patents: 1999.
66. Kabat, M. M.; Radinov, R., The practical synthesis of vitamin D analogs: a challenge for process research. *Curr Opin Drug Discov Devel* **2001**, 4 (6), 808-833.
67. Hammond, M. L.; Mourino, A.; Okamura, W. H., Sigmatropic rearrangement of vinylallenes: a novel route to the 1-hydroxyvitamin D system. *Journal of the American Chemical Society* **1978**, 100 (15), 4907-4908.
68. Fall, Y.; Vitale, C.; Mouriño, A., An efficient synthesis of the 25-hydroxy Windaus–Grundmann ketone. *Tetrahedron Letters* **2000**, 41 (38), 7337-7340.
69. Trost, B. M.; Dumas, J.; Villa, M., New strategies for the synthesis of vitamin D metabolites via palladium-catalyzed reactions. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, 114 (25), 9836-9845.
70. Mascareñas, J. L.; Sarandeses, L. A.; Castedo, L.; Mouriño, A., Palladium-catalysed coupling of vinyl triflates with enynes and its application to the synthesis of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3. *Tetrahedron* **1991**, 47 (20–21), 3485-3498.
71. Gallenkamp, D.; Fürstner, A., Stereoselective Synthesis of E,Z-Configured 1,3-Dienes by Ring-Closing Metathesis. Application to the Total Synthesis of Lactimidomycin. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, 133 (24), 9232-9235.
72. Fuwa, H.; Yamaguchi, H.; Sasaki, M., A Unified Total Synthesis of Aspergillides A and B. *Organic Letters* **2010**, 12 (8), 1848-1851.
73. De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G., A Versatile and Highly Selective Hypervalent Iodine (III)/2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy-Mediated Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds. *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, 62 (20), 6974-6977.
74. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S., *Organic Chemistry*. 2 ed.; Oxford University Press: 2012.

75. Katsuki, T.; Sharpless, K. B., The first practical method for asymmetric epoxidation. *Journal of the American Chemical Society* **1980**, *102* (18), 5974-5976.
76. Corey, E. J.; Venkateswarlu, A., Protection of hydroxyl groups as tert-butyldimethylsilyl derivatives. *Journal of the American Chemical Society* **1972**, *94* (17), 6190-6191.
77. Dale, J. A.; Mosher, H. S., Nuclear magnetic resonance enantiomer reagents. Configurational correlations via nuclear magnetic resonance chemical shifts of diastereomeric mandelate, O-methylmandelate, and .alpha.-methoxy-.alpha.-trifluoromethylphenylacetate (MTPA) esters. *Journal of the American Chemical Society* **1973**, *95* (2), 512-519.
78. Pérez, B. L. Síntesis total de la 1 α ,25-dihidroxitamina D₃ (Calcitriol) y análogos (Tese Doutoral). Universidad de Santiago de Compostela, 2013.
79. Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E.; Foreman, M. I., Organocobalt complexes. Part II. Reaction of acetylenehexacarbonyldicobalt complexes, (R₁C₂R₂)Co₂(CO)₆, with norbornene and its derivatives. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1973**, (0), 977-981.
80. Magnus, P.; Principe, L. M., Origins of 1,2- and 1,3-stereoselectivity in dicobaltoctacarbonyl alkene-alkyne cyclizations for the synthesis of substituted bicyclo[3.3.0]octenones. *Tetrahedron Letters* **1985**, *26* (40), 4851-4854.
81. Yamanaka, M.; Nakamura, E., Density Functional Studies on the Pauson-Khand Reaction. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123* (8), 1703-1708.
82. Cabot, R.; Lledó, A.; Revés, M.; Riera, A.; Verdaguer, X., Kinetic Studies on the Cobalt-Catalyzed Norbornadiene Intermolecular Pauson-Khand Reaction. *Organometallics* **2007**, *26* (5), 1134-1142.
83. Wierschke, S. G.; Chandrasekhar, J.; Jorgensen, W. L., Magnitude and origin of the .beta.-silicon effect on carbenium ions. *Journal of the American Chemical Society* **1985**, *107* (6), 1496-1500.
84. Lambert, J. B.; Wang, G. T.; Finzel, R. B.; Teramura, D. H., Stabilization of positive charge by .beta.-silicon. *Journal of the American Chemical Society* **1987**, *109* (25), 7838-7845.
85. Eisch, J. J.; Beuhler, R. J., Chemistry of Alkali Metal-Unsaturated Hydrocarbon Adducts. V. Reductive Coupling of Vinylsilanes and the d π -p π Effect¹. *The Journal of Organic Chemistry* **1963**, *28* (10), 2876-2877.
86. Armarego, W. L.; Chai, C. L. L., *Purification of laboratory chemicals*. Butterworth-Heinemann: 2013.
87. Tamao, K.; Ishida, N.; Kumada, M., (Diisopropoxymethylsilyl)methyl Grignard reagent: a new, practically useful nucleophilic hydroxymethylating agent. *The Journal of Organic Chemistry* **1983**, *48* (12), 2120-2122.
88. Fleming, I.; Henning, R.; Parker, D. C.; Plaut, H. E.; Sanderson, P. E. J., The phenyldimethylsilyl group as a masked hydroxy group. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1995**, (4), 317-337.
89. Sugimoto, M.; Matsunaga, S.-i.; Ito, Y., Disilanyl Group as a Synthetic Equivalent of the Hydroxyl Group. *Synlett* **1995**, 1995 (09), 941-942.
90. Mader, M. M.; Norrby, P.-O., Quantum Chemical Investigation of Mechanisms of Silane Oxidation. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123* (9), 1970-1976.
91. Jones, G. R.; Landais, Y., The Oxidation of the Carbon-Silicon Bond. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7559-7662.
92. Tamao, K.; Akita, M.; Kumada, M., Silafunctional compounds in organic synthesis. XVIII. Oxidative cleavage of the silicon-carbon bond in alkenylfluorosilanes to carbonyl compounds: synthetic and mechanistic aspects. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *254*, 13-22.
93. Liste, M. A. R. Nueva estrategia de síntesis de análogos de la vitamina D modificados en la cadena lateral y en el anillo D. Síntesis de 16,17-dideshidro-análogos

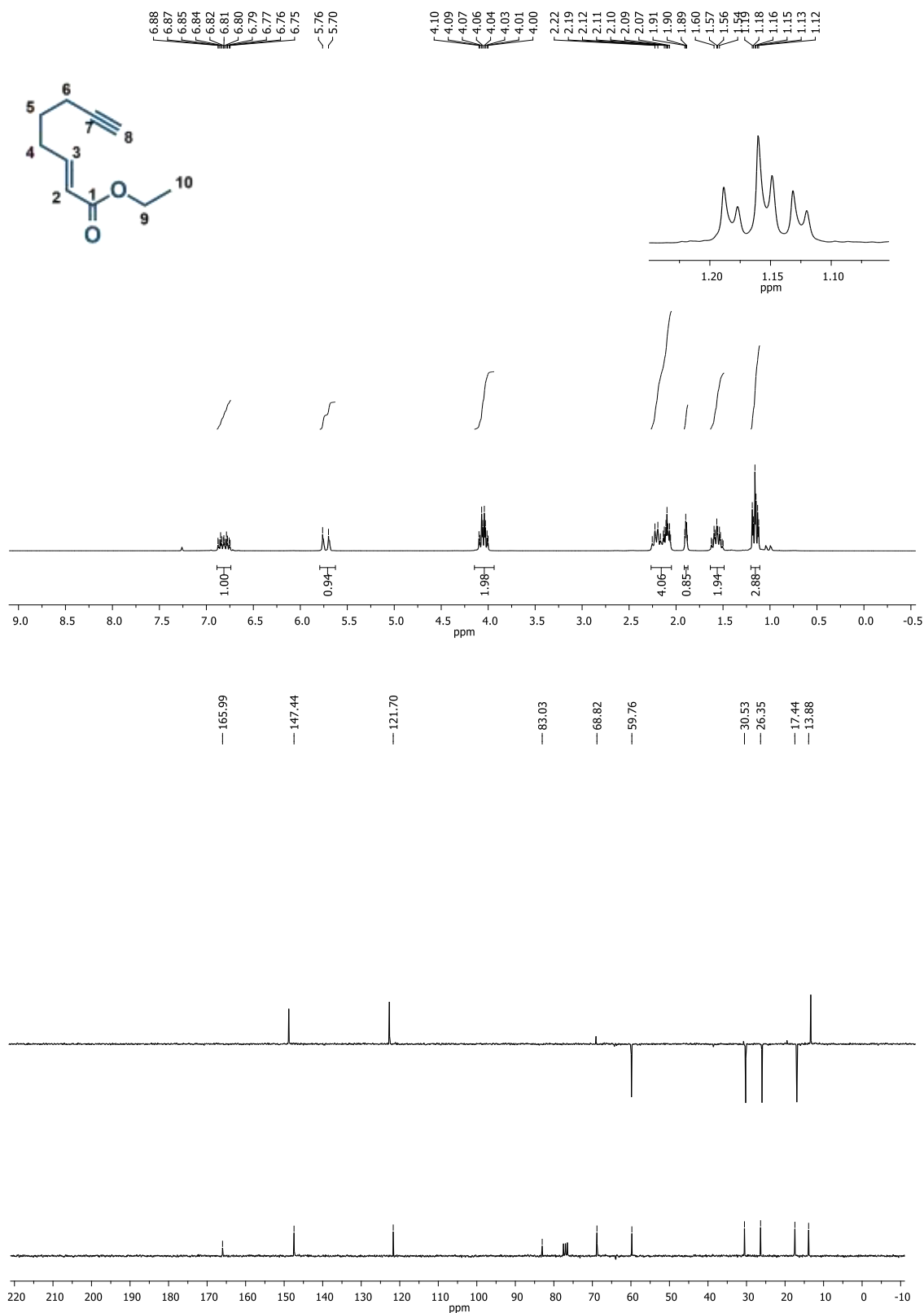
del calcitriol modificados en las posiciones C-20 y C-21 (Tese Doutoral). Universidade de Santiago de Compostela, 1997.

94. Brown, H. C.; Kramer, G. W.; Levy, A. B.; Midland, M. M., *Organic syntheses via boranes*. Wiley New York: 1975.

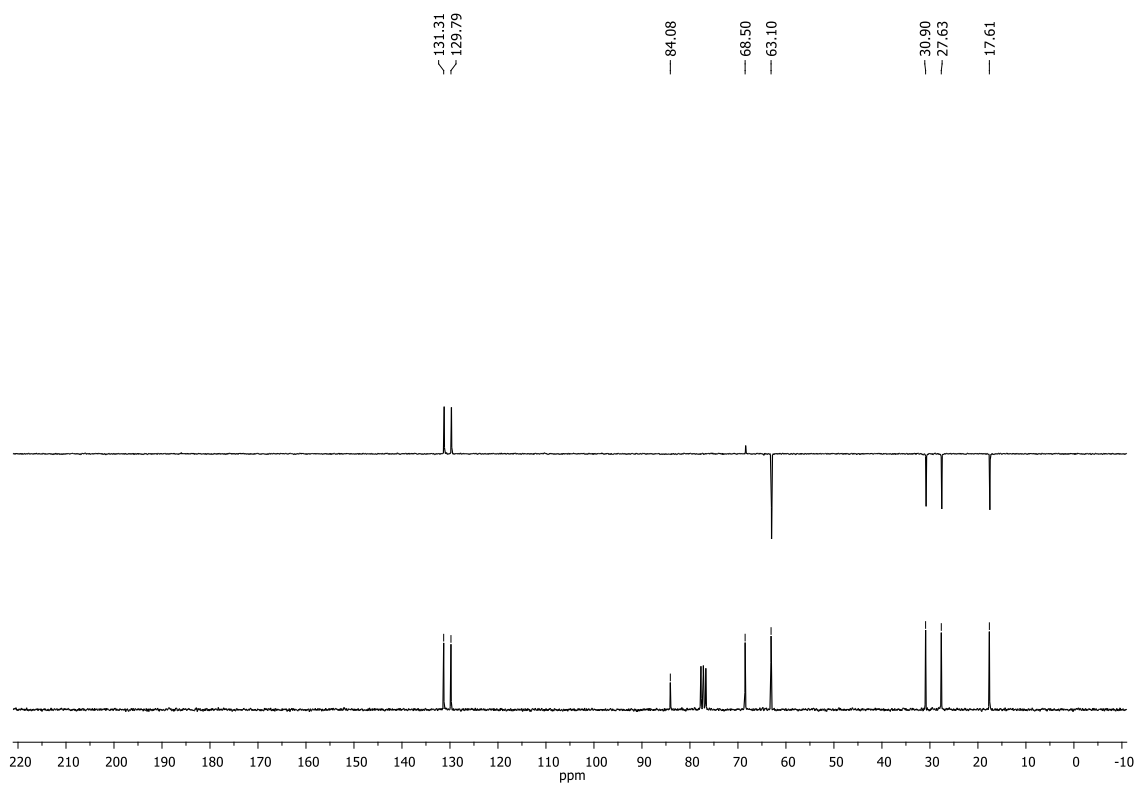
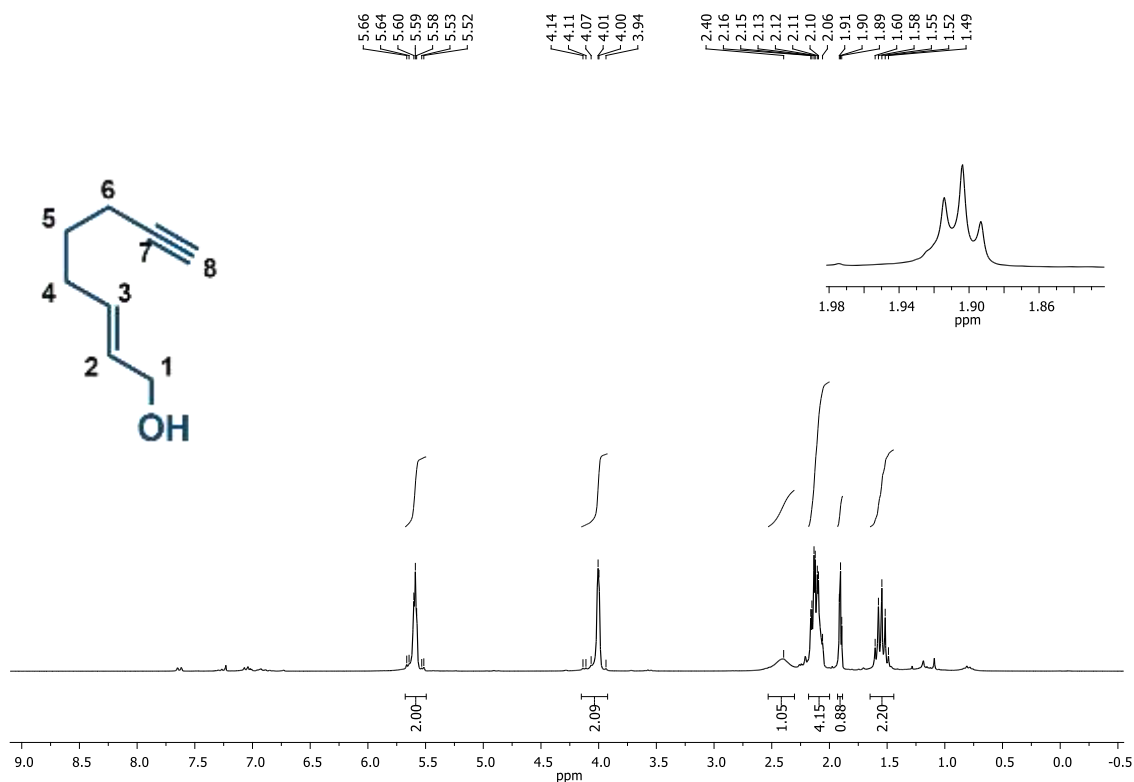
95. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A., Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. *The Journal of Organic Chemistry* **1978**, 43 (14), 2923-2925.

VI. Anexos

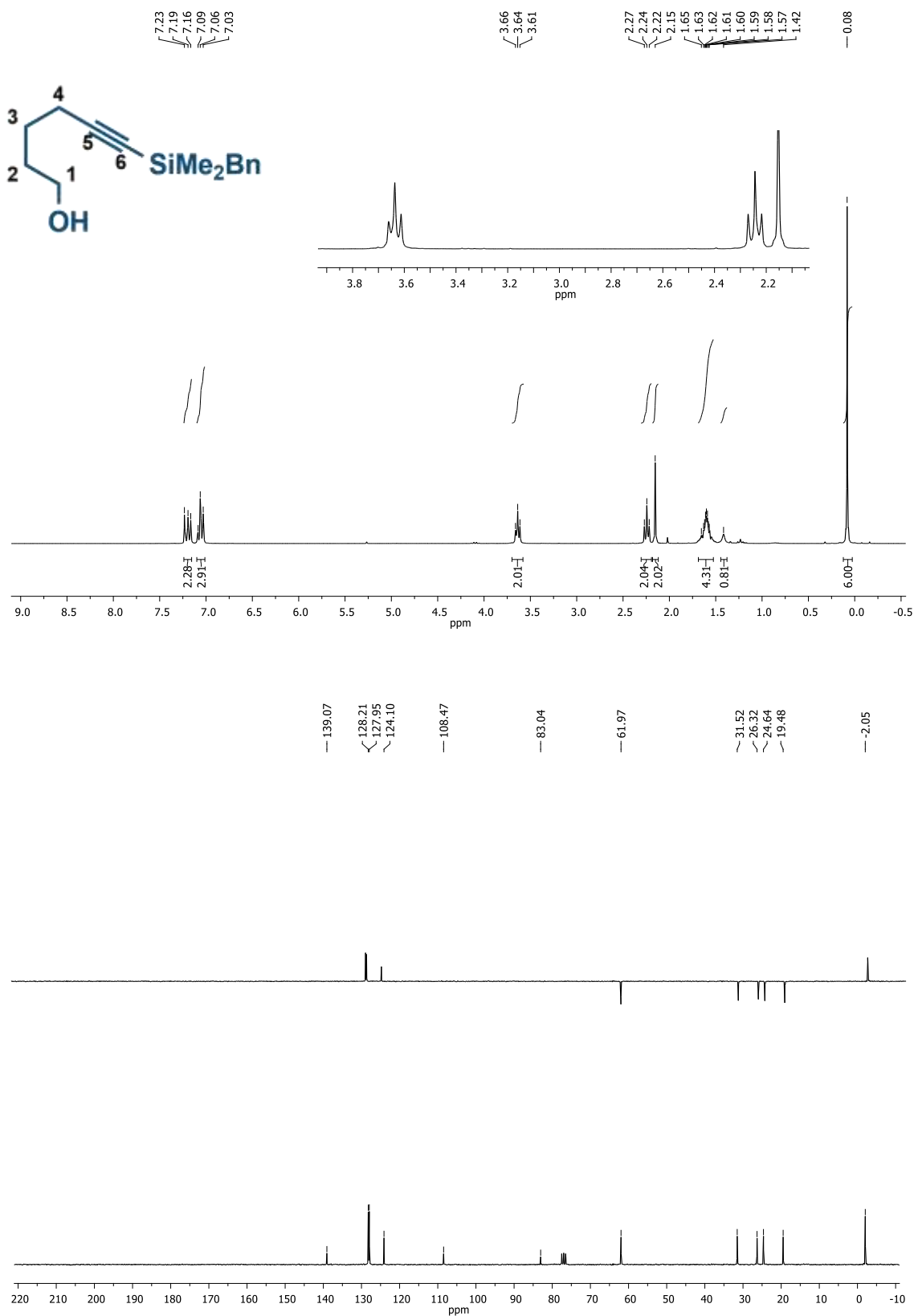
1. (E)-oct-2-en-7-inoato de etilo (6a)



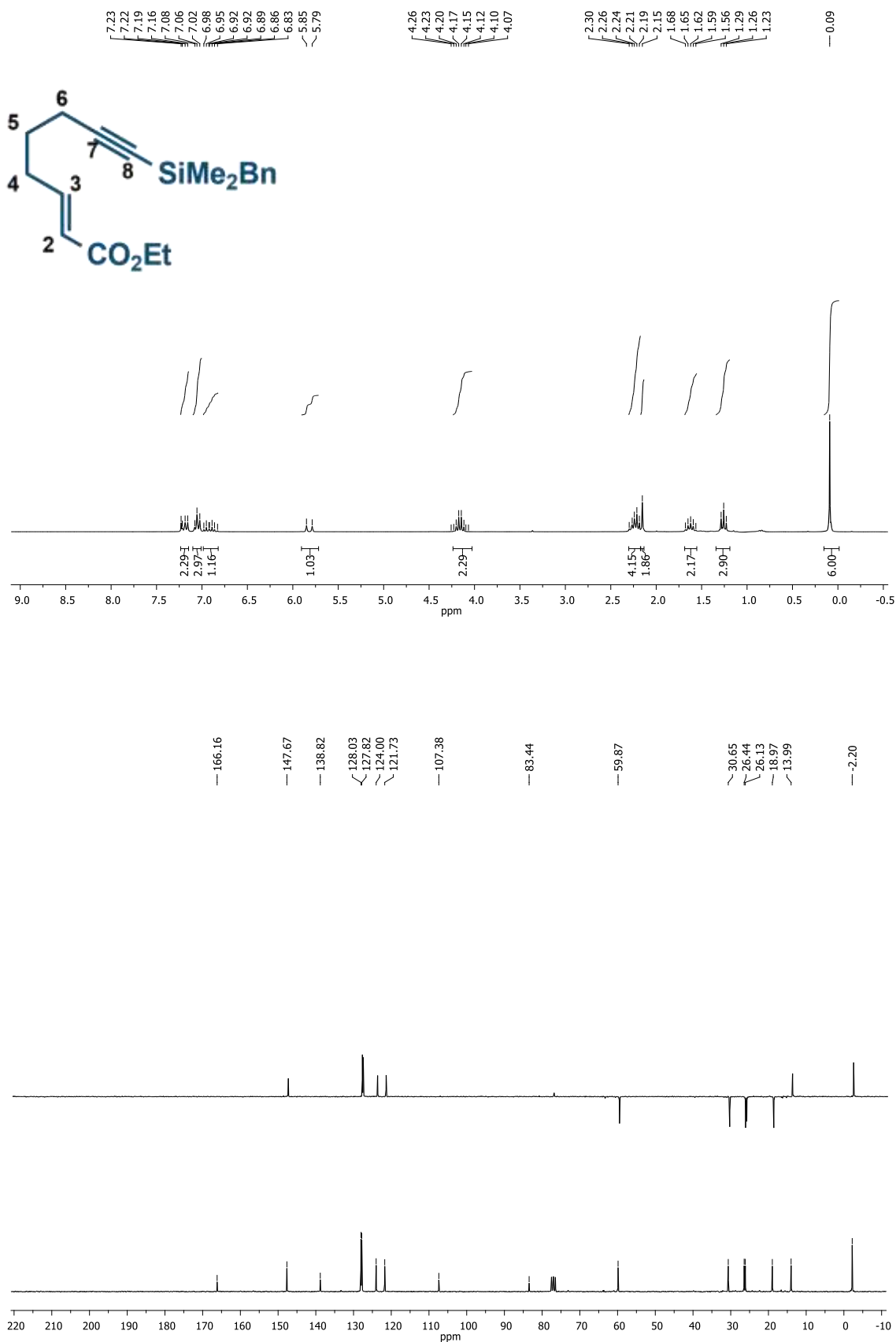
2. (*E*)-oct-2-en-7-inol (7a)



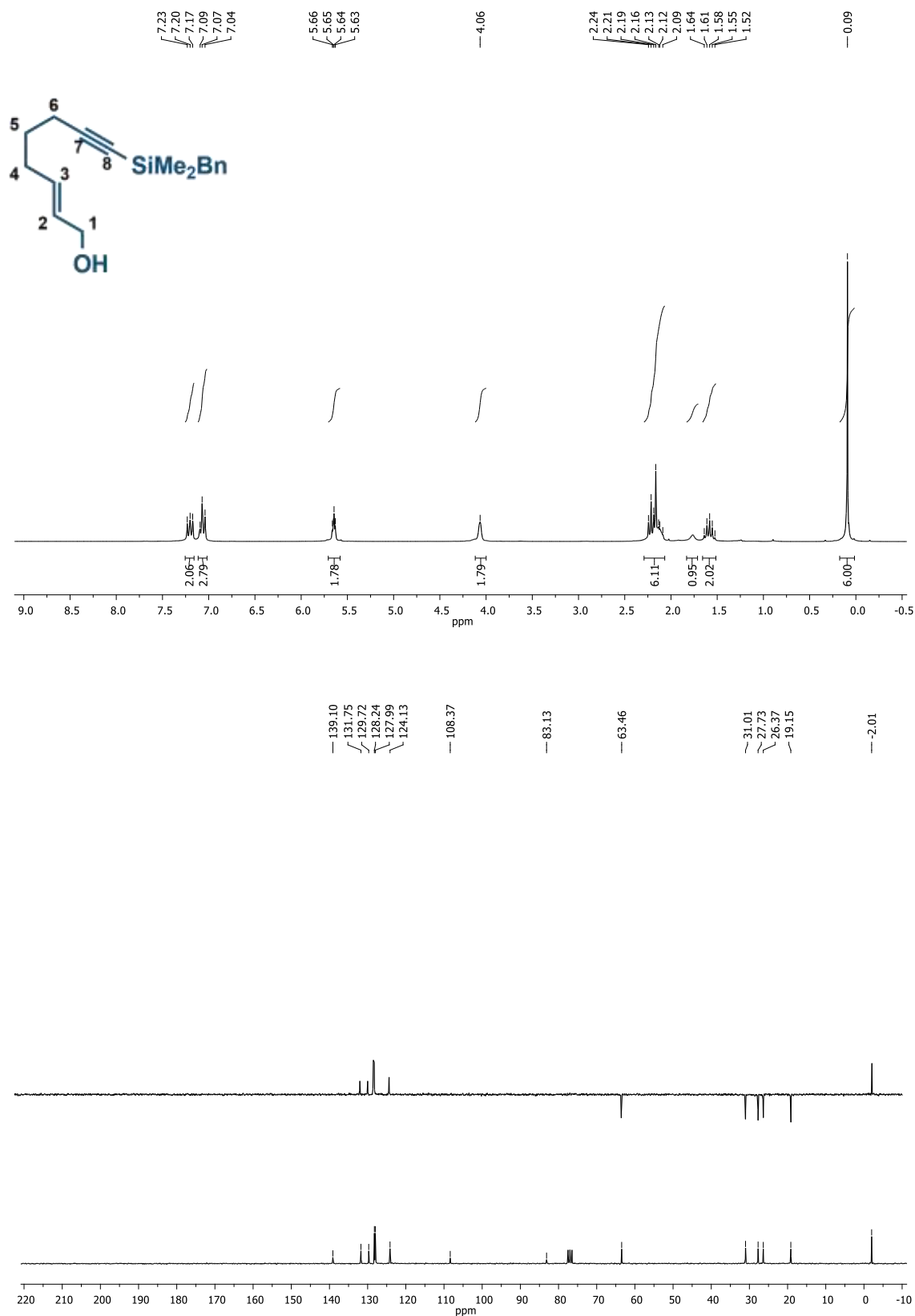
3. 6-(benzildimetilsilil)hex-5-inol (4)



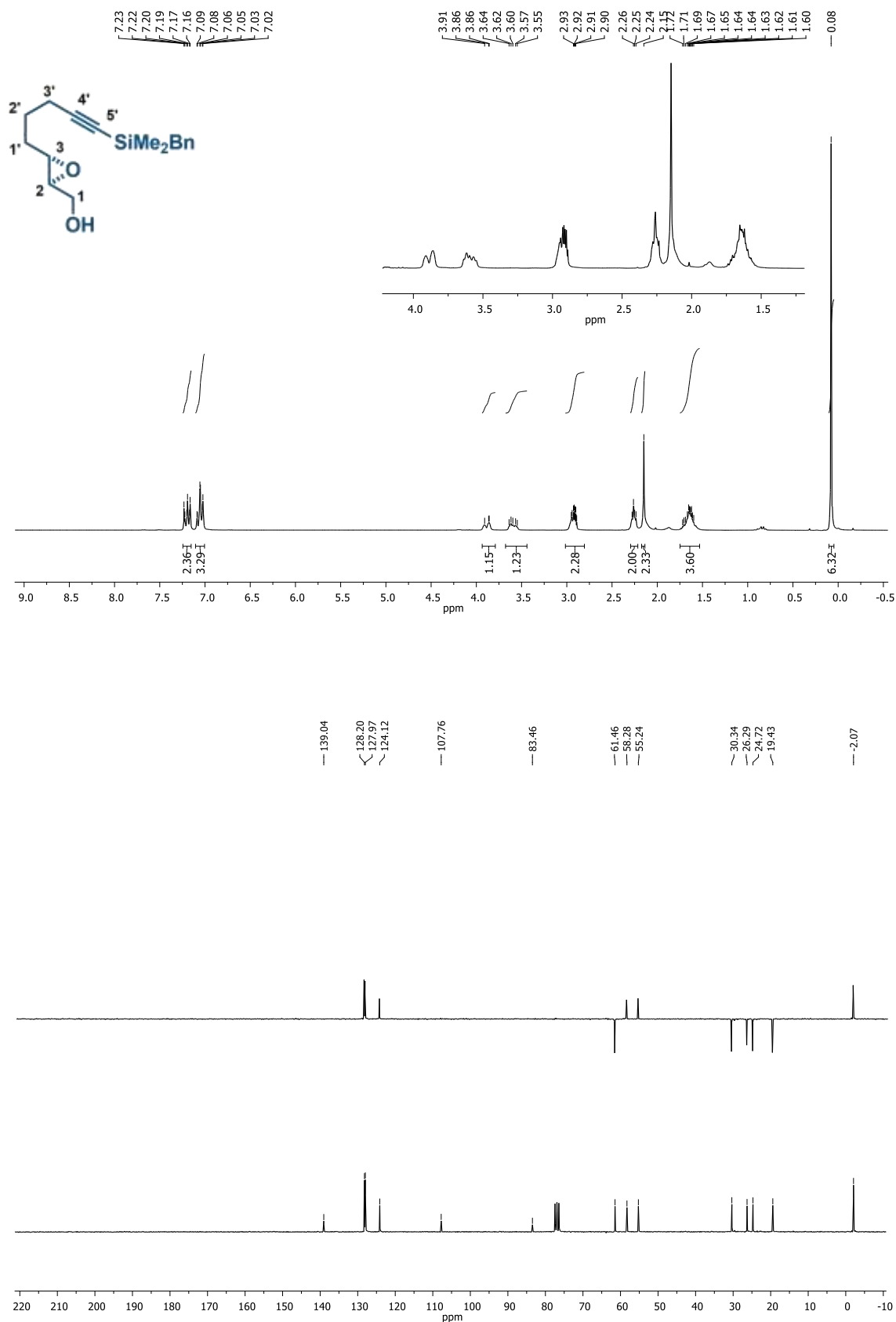
4. (E)-8-(benzildimetilsilil)oct-2-en-7-inoato de etilo (6b)



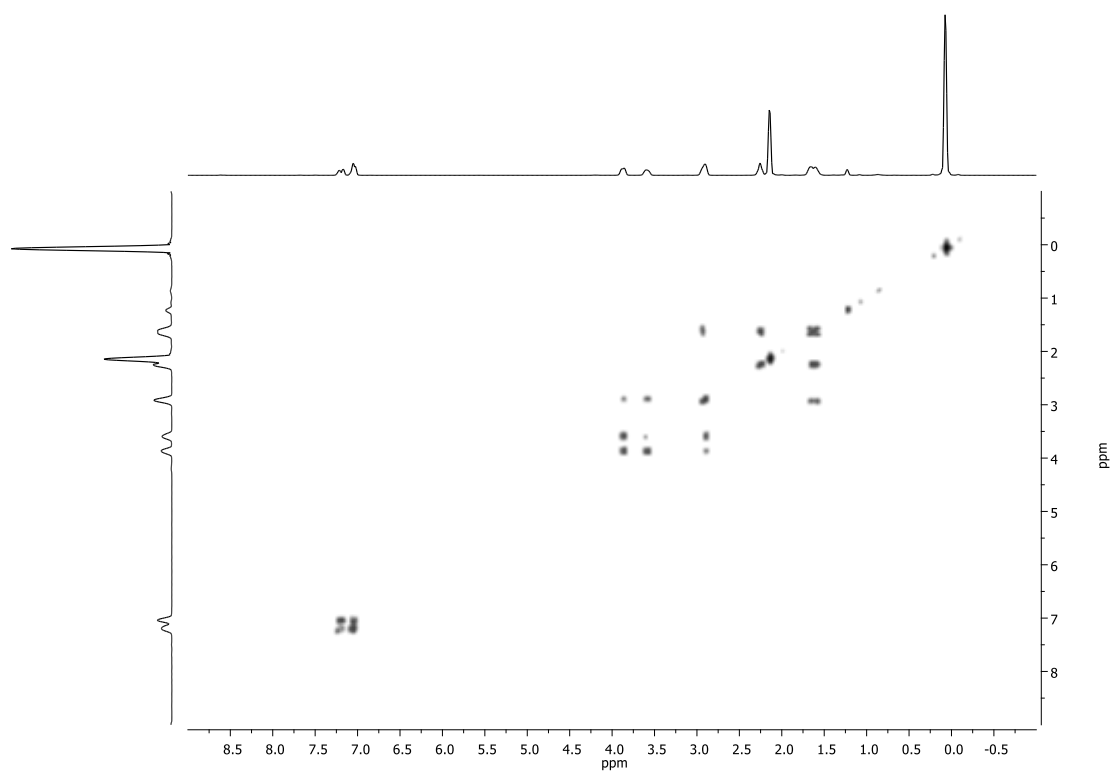
5. (E)-8-(benzildimetilsilil)oct-2-en-7-inol (7b)



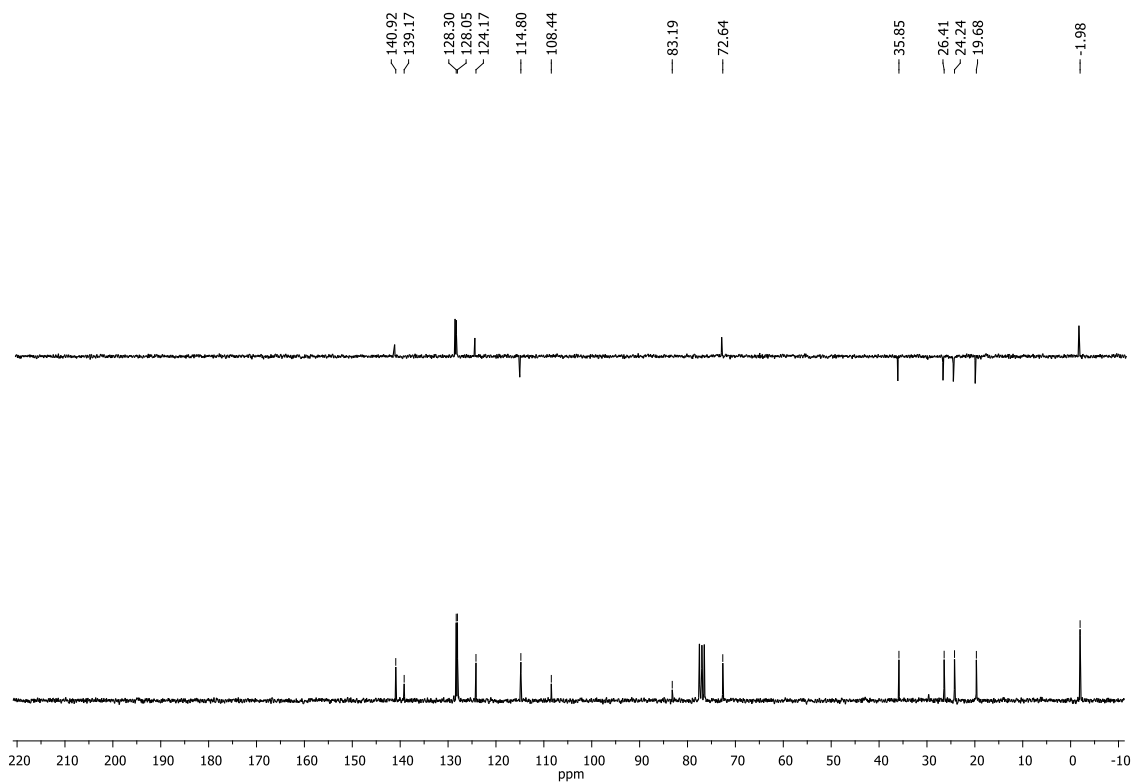
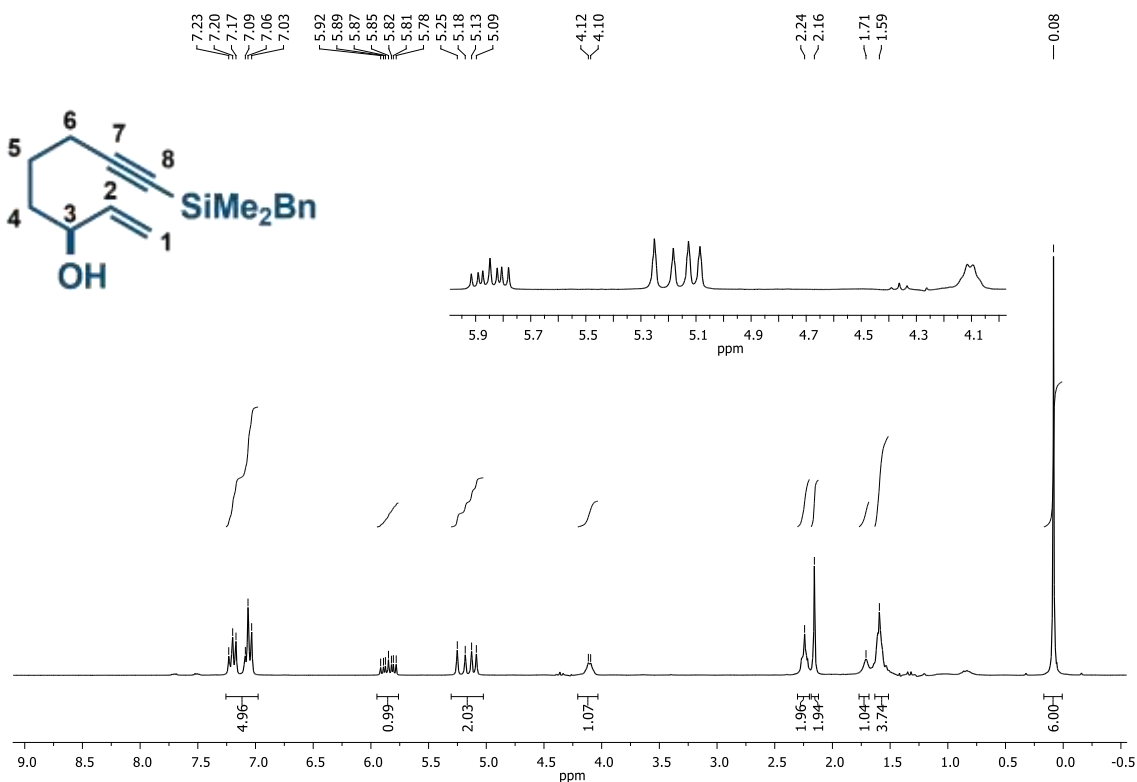
6. ((2*S*,3*S*)-3-(5-(benzildimetilsilil)pent-4-yn-1-yl)oxiran-2-yl)metanol (8)



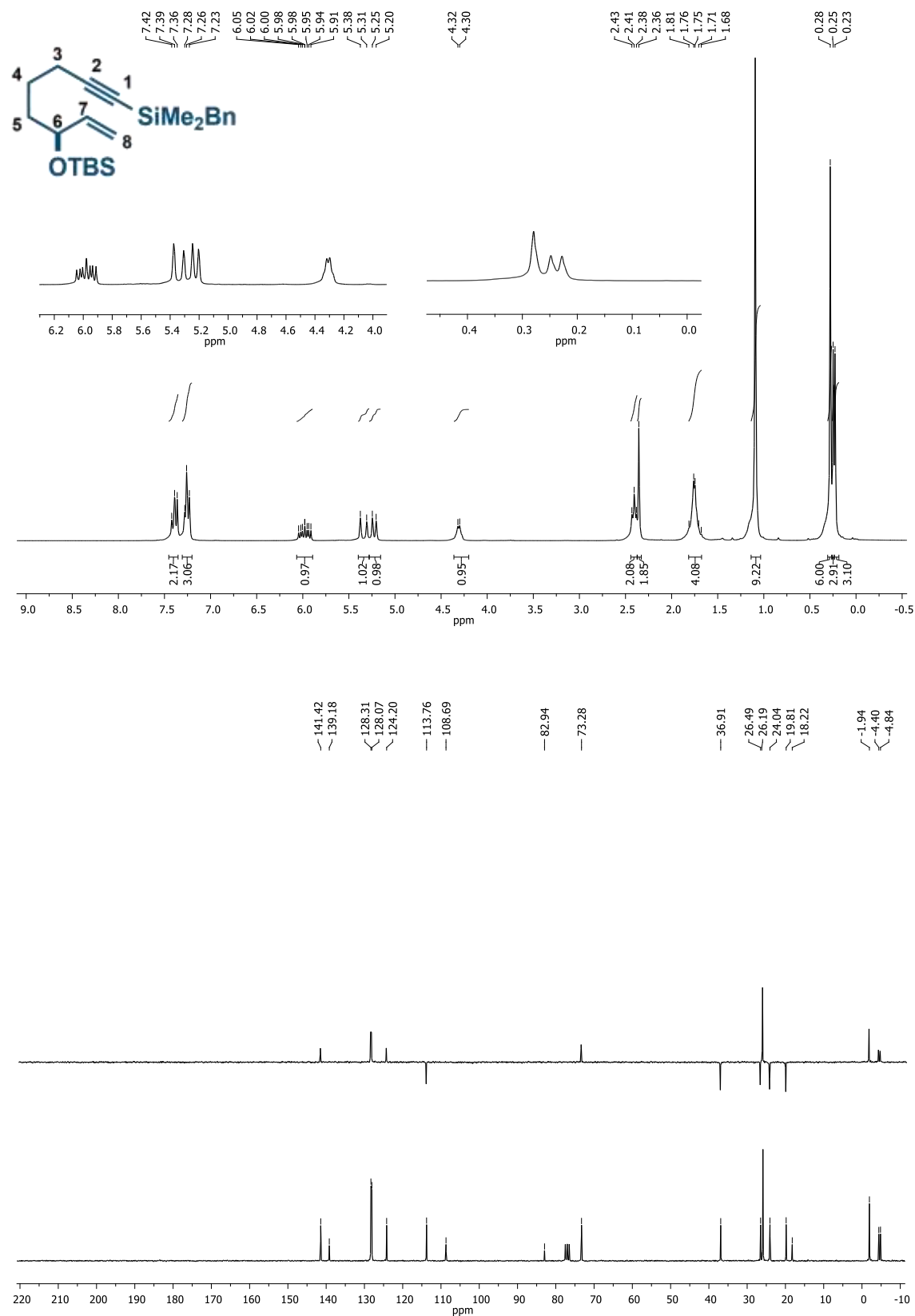
COSY



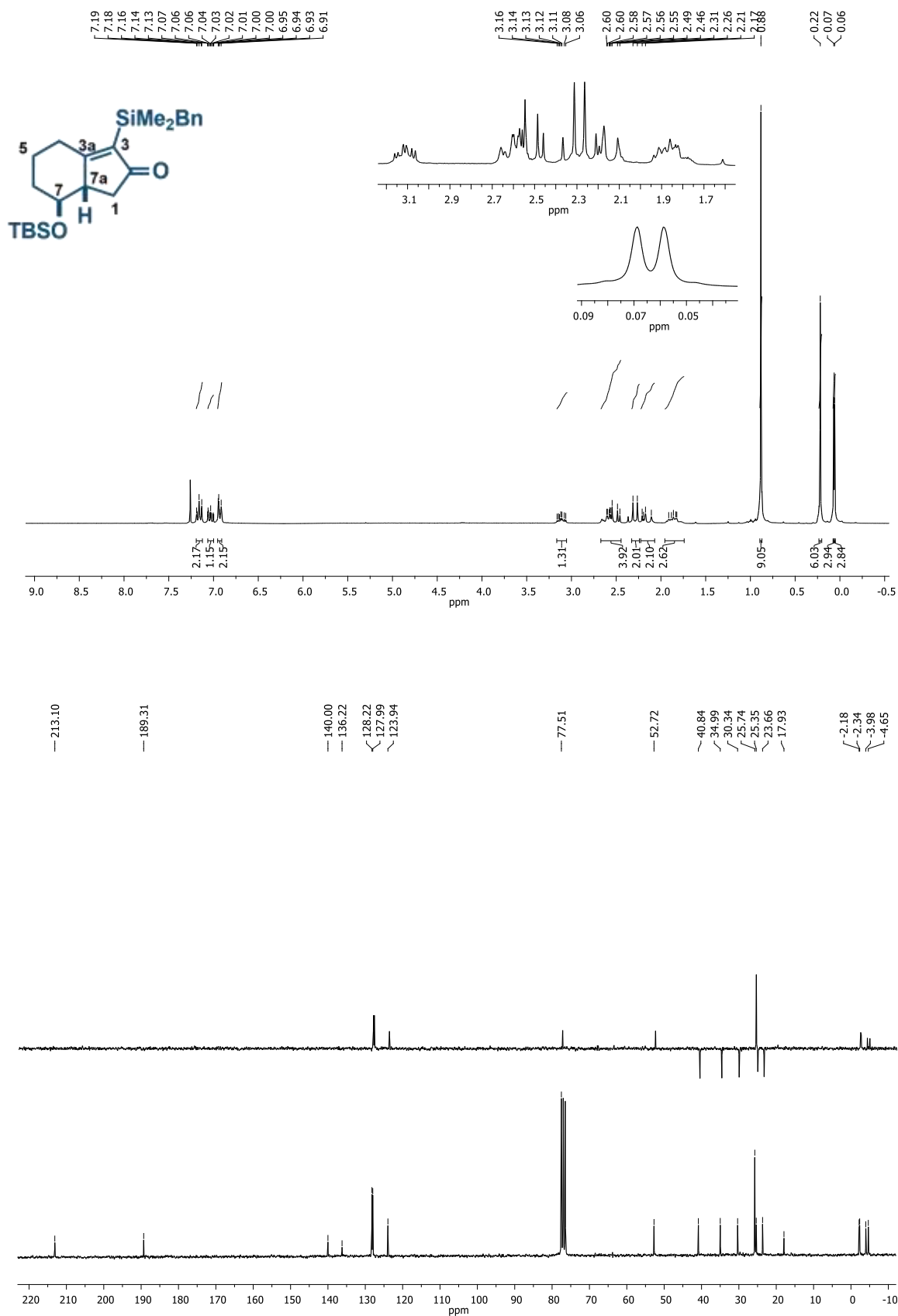
7. (S)-8-(benzildimetilsilil)oct-1-en-7-in-3-ol (9)



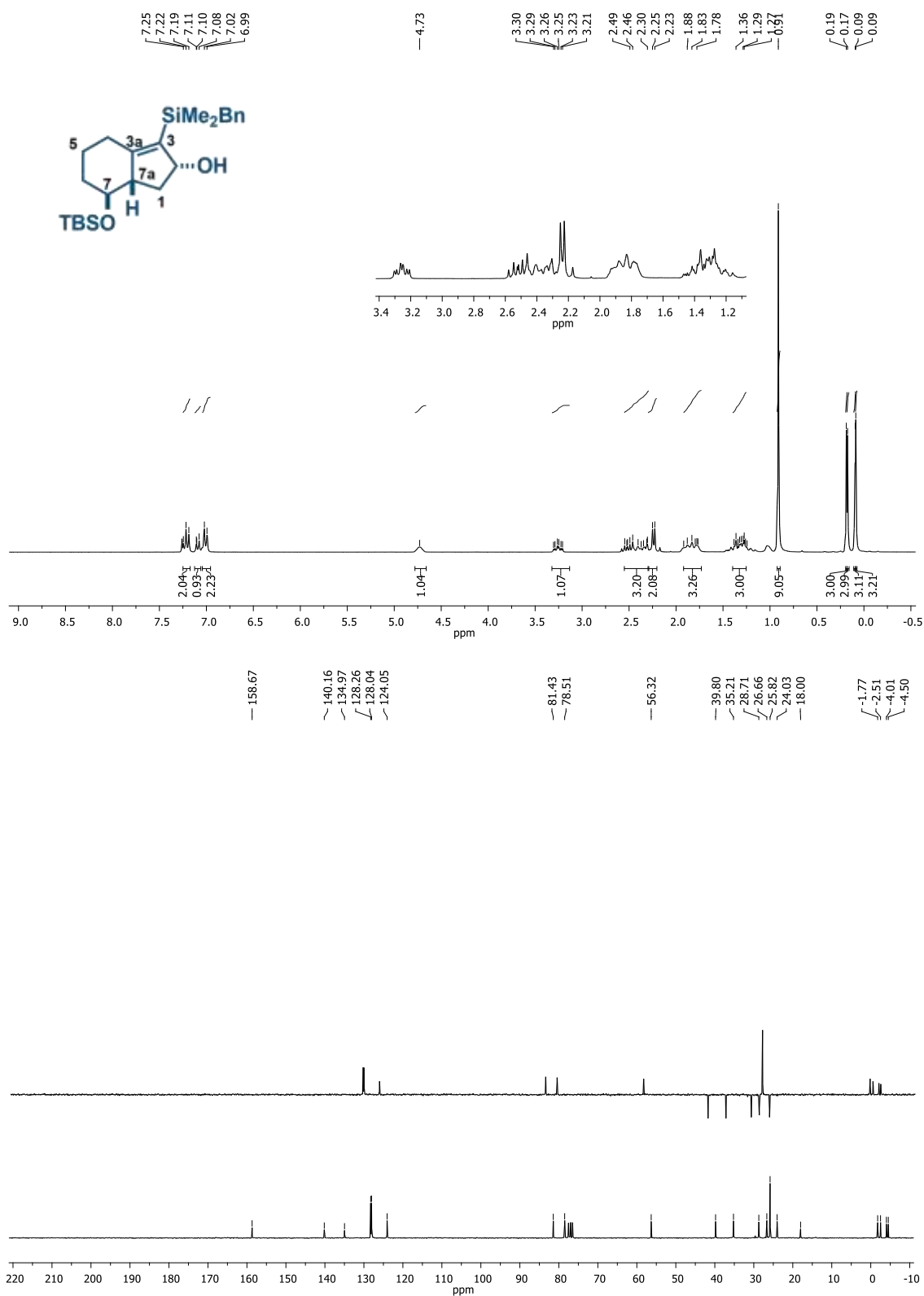
8. (S)-benzil(6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)oct-7-en-1-in-1-il)dimetilsilano (10)



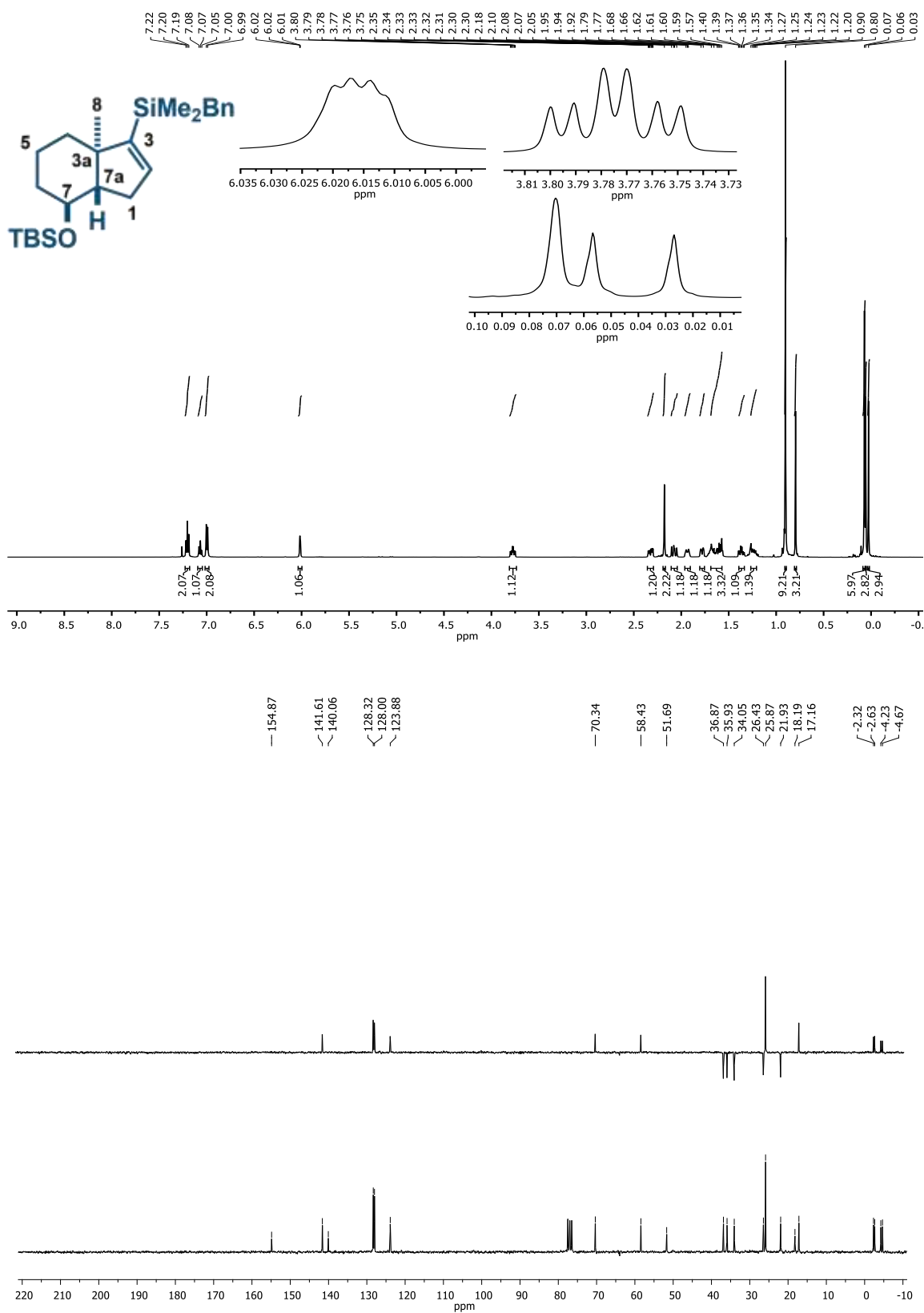
9. (7S,7aS)-3-(benzildimetilsilil)-7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-1H-inden-2(4H)-ona (11)



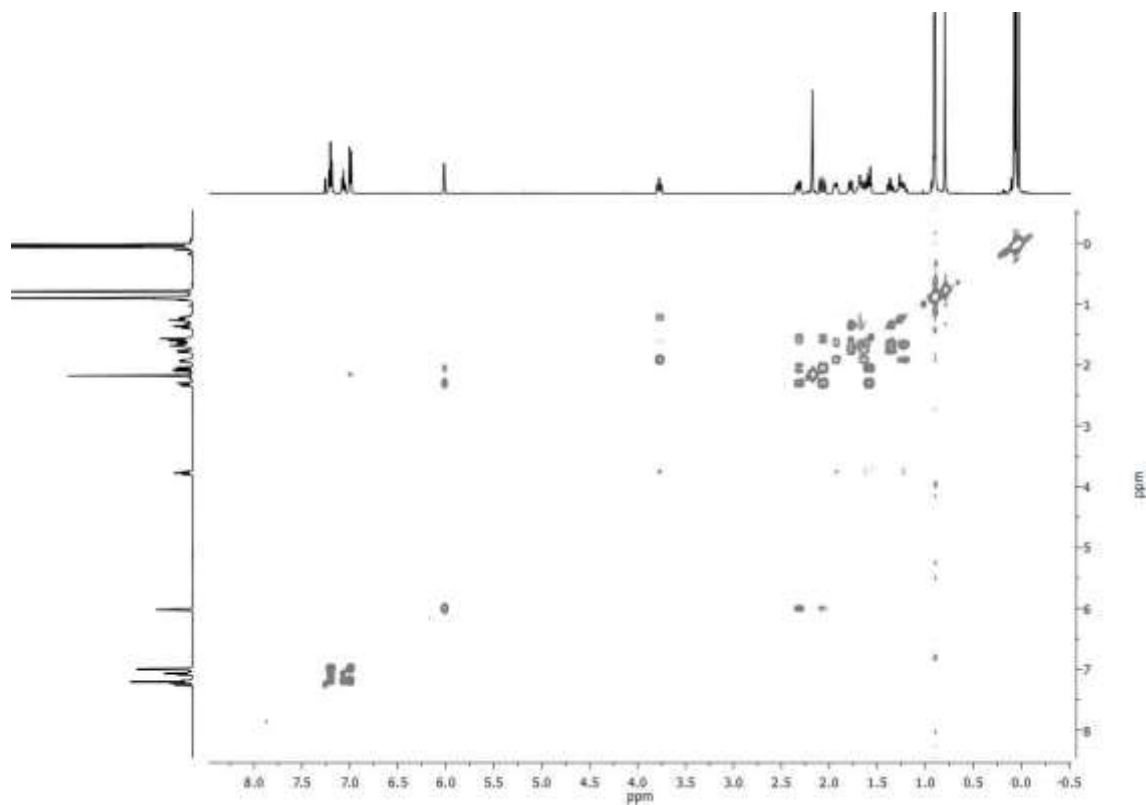
10. (2*R*,7*S*,7*aS*)-3-(benzildimetilsilil)-7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,4,5,6,7,7*a*-hexahidro-1*H*-inden-2-ol (12)



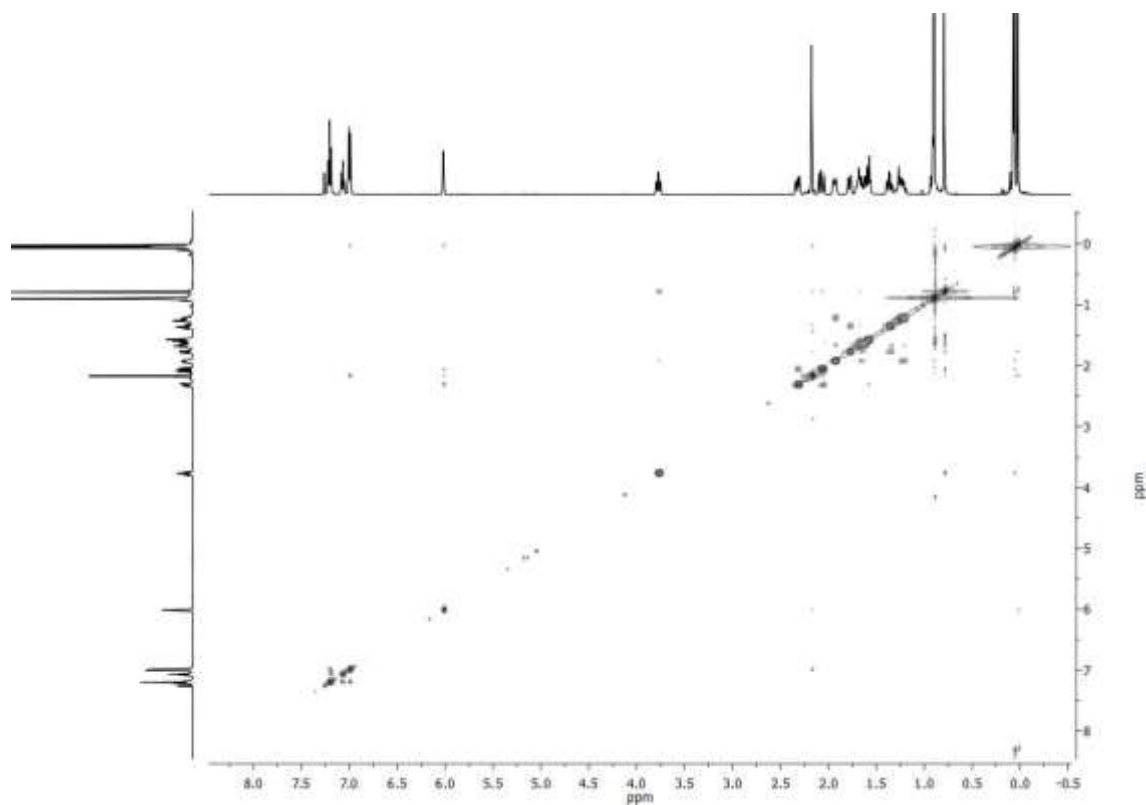
11. Benzil ((3a*R*,7*S*,7aS)-7-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)- 3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexa hidro-1*H*-inden-3-il) dimetilsilano (13)



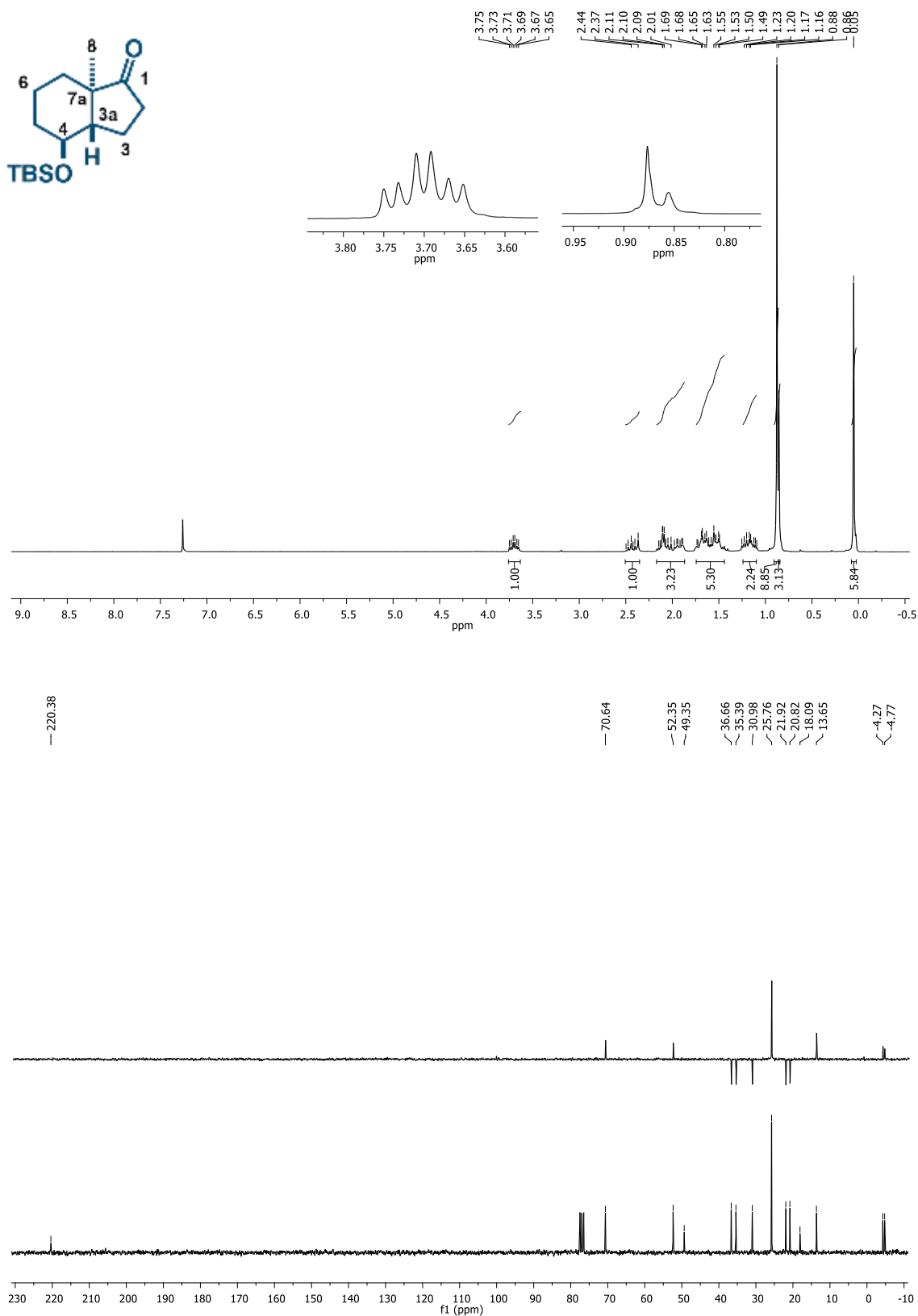
COSY



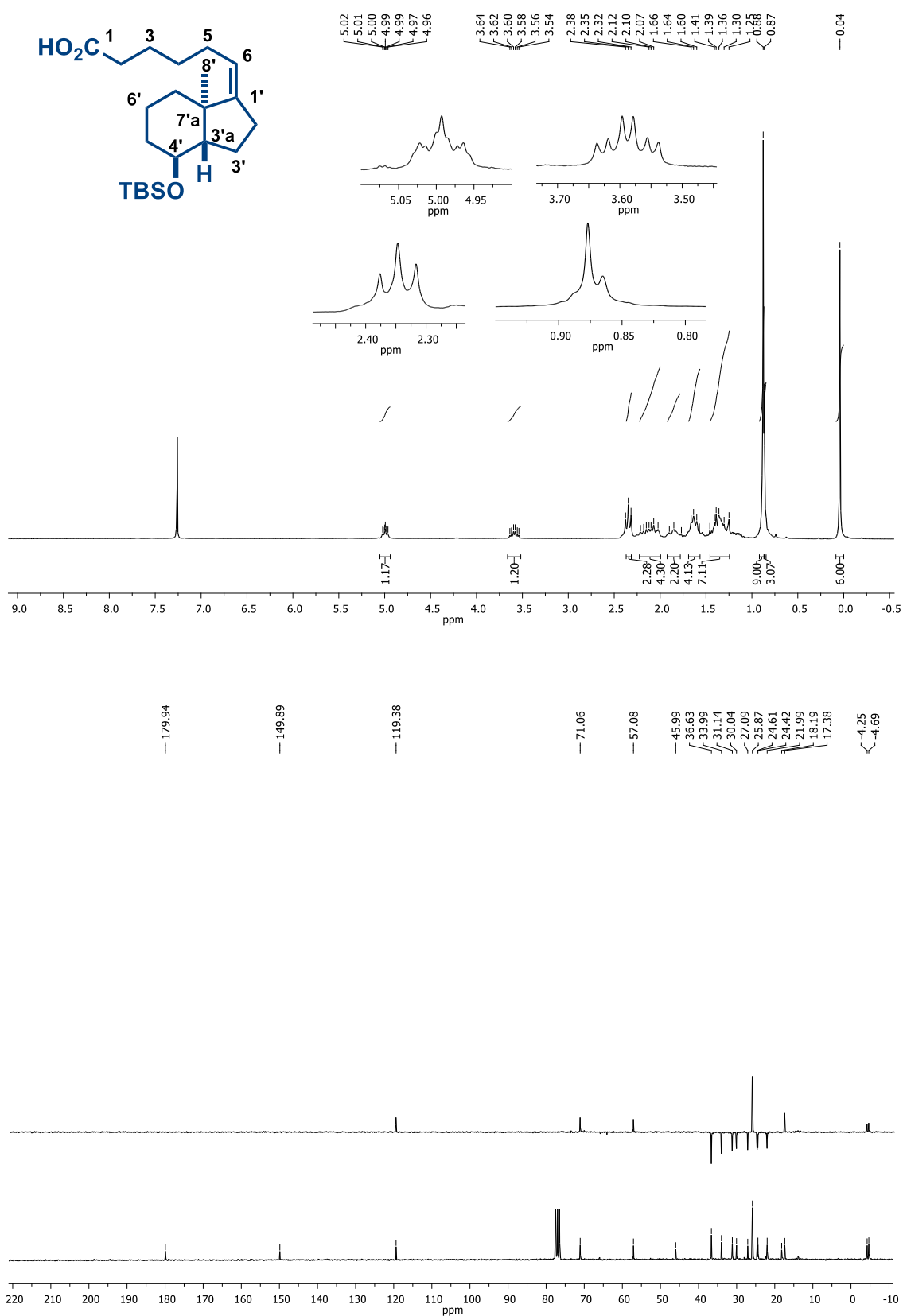
NOE



12. (3a*S*,4*S*,7a*R*)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-7a-metiloctahidro-1*H*-indenona (14)



13. Ácido (Z)-6-((3aS,4S,7aR)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-7a-metiloctahidro-1H-indenilideno)hexanóico (15)



14. (Z)-6-((3a*S*,4*S*,7a*R*)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-7a-metiloctahidro-1*H*-indenilideno)hexanoato de metilo (16)

